# MONOGRAPHIE

# PrHUMATROPE®

(somatotrophine pour injection)

Hormone de croissance humaine biosynthétique
issue d'ADN recombiné

Fiole de 5 mg
Cartouches de 6, 12 et 24 mg

Poudre lyophilisée stérile
et diluant

Norme Lilly

Stimulant de la croissance

© ELI LILLY CANADA INC.
3650, avenue Danforth
Toronto (Ontario) M1N 2E8
1-888-545-5972
www.lilly.ca

N° de contrôle : 165627

Date de révision :
19 août 2013

# Table des matières

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ ..... 3**
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT ..... 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE ..... 3
CONTRE-INDICATIONS ..... 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ..... 5
EFFETS INDÉSIRABLES ..... 16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ..... 22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ..... 24
SURDOSAGE ..... 27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ..... 27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ ..... 29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..... 30
**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES ..... 32**
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES ..... 32
ESSAIS CLINIQUES ..... 32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE ..... 41
TOXICOLOGIE ..... 42
RÉFÉRENCES ..... 44
**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR ..... 46**

**HUMATROPE®**

(somatotrophine pour injection)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et teneur | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants* |
|---|---|---|
| Sous-cutanée | Poudre lyophilisée stérile en<br>fiole : 5 mg<br>cartouches : 6 mg<br>12 mg<br>24 mg | Fourni avec un diluant qui contient du *méta*-crésol et de la glycérine. |

* Pour obtenir la liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

### DESCRIPTION

HUMATROPE (somatotrophine) est une hormone polypeptidique issue d'ADN recombiné. La séquence d'acides aminés est identique à celle observée dans l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire. HUMATROPE est synthétisé dans une souche d'*E. coli* modifiée par l'addition du gène pour la production d'hormone de croissance humaine.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**Patients pédiatriques**

***Déficit en hormone de croissance :***
HUMATROPE (somatotrophine) est indiqué dans le traitement à long terme des patients pédiatriques présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

***Syndrome de Turner :***
HUMATROPE est indiqué dans le traitement de la petite taille chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

***Petite taille idiopathique :***
HUMATROPE est indiqué dans le traitement à long terme des patients ayant une petite taille idiopathique définie par :

- un poids normal à la naissance;
- une évaluation diagnostique minutieuse excluant d'autres causes connues de la petite taille qui doivent être observées ou traitées par d'autres moyens;
- une taille d'au moins 2,25 scores d'écart type (SET) en dessous de la moyenne pour l'âge et le sexe;
- une vitesse de croissance inférieure au 25$^{e}$ percentile pour l'âge osseux et le sexe sur une

période de 12 mois d'observation et peu susceptible de permettre d'atteindre une taille adulte dans la plage de croissance prévue.

**Le traitement par HUMATROPE de la petite taille idiopathique ne doit être prescrit qu'aux patients dont les épiphyses ne sont pas soudées. Il doit être pris en charge par des médecins qui ont une connaissance adéquate de la petite taille idiopathique et des profils d'efficacité et d'innocuité d'HUMATROPE.**

***Déficit du gène SHOX* (*short stature homeobox-containing gene) :***
HUMATROPE est indiqué dans le traitement de la petite taille ou du retard de croissance chez les enfants ayant un déficit du gène SHOX (*short stature homeobox-containing gene*) et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

***Enfants nés petits pour l'âge gestationnel :***
HUMATROPE est indiqué dans le traitement du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (poids ou taille à la naissance inférieurs à -2 écarts types [ET]) et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance 2 à 4 ans plus tard.

**Patients adultes**

HUMATROPE est indiqué dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez les adultes présentant un déficit somatotrope qui répondent à l'un ou l'autre des deux critères suivants :

1. **Déficit acquis à l'âge adulte :** Les patients doivent avoir un déficit somatotrope, soit seul, soit accompagné d'autres déficits hormonaux (hypopituitarisme), et ce déficit doit être secondaire à une pathologie hypophysaire ou hypothalamique, à une chirurgie, à une radiothérapie ou à un traumatisme;
   **ou**
2. **Déficit acquis pendant l'enfance :** Les patients qui avaient un déficit en hormone de croissance pendant l'enfance dû à des causes congénitales, génétiques, acquises ou idiopathiques.

Une épreuve de stimulation de l'hormone de croissance appropriée est habituellement nécessaire pour confirmer le diagnostic de déficit en hormone de croissance à l'âge adulte dans les deux groupes. Toutefois, une épreuve de confirmation peut ne pas être nécessaire chez les patients ayant un déficit somatotrope congénital/génétique ou des déficits hypophysaires multiples dus à des maladies organiques.

## CONTRE-INDICATIONS

Un traitement par la somatotrophine ne doit pas être instauré chez les patients ayant une maladie aiguë grave due à des complications après une chirurgie cardiaque ou abdominale ou à des traumatismes accidentels multiples, ni chez les patients ayant une insuffisance respiratoire aiguë. Des études cliniques ont montré que de fortes doses de somatotrophine étaient associées à une hausse marquée de la morbidité et de la mortalité chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

La somatotrophine est contre-indiquée chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi (SPW) présentant une obésité grave, chez les patients ayant des antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil ou chez ceux souffrant d'un trouble respiratoire grave. Des morts subites ont été signalées lorsque la somatotrophine a été administrée à de tels patients. L'utilisation d'HUMATROPE n'est pas indiquée chez les enfants qui ont un retard de croissance dû à un SPW confirmé génétiquement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

La somatotrophine ne doit pas être utilisée pour favoriser la croissance chez les patients pédiatriques dont les épiphyses sont soudées. Le traitement des troubles pédiatriques de la croissance par la somatotrophine doit être interrompu à l'atteinte d'une taille adulte satisfaisante ou lorsque les épiphyses sont soudées.

La somatotrophine ne doit pas être utilisée ou doit être interrompue en présence de tout signe évident de néoplasie, notamment une tumeur intracrânienne. Le traitement antitumoral doit être mené à terme, et les signes de rémission doivent être évidents avant d'instaurer le traitement par la somatotrophine. Les patients doivent se soumettre à des examens fréquents afin de déceler la progression ou la récurrence de l'affection sous-jacente. Tout signe probant de récurrence de la croissance tumorale dicte l'arrêt de l'administration de la somatotrophine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse).

La somatotrophine ne doit pas être administrée à des patients qui présentent une rétinopathie diabétique proliférante en phase évolutive ou une rétinopathie diabétique non proliférante grave.

En cas de sensibilité connue au *méta*-crésol ou à la glycérine, HUMATROPE ne doit pas être reconstitué avec le diluant fourni. Si une sensibilité au diluant fourni se manifeste, HUMATROPE en fioles peut être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, USP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution et précautions particulières).

Au moment d'une transplantation rénale, le traitement par la somatotrophine doit être arrêté (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes**

- Le traitement par HUMATROPE doit se faire sous la direction de médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des patients présentant un déficit en hormone de croissance, un syndrome de Turner, une petite taille idiopathique ou un déficit du gène SHOX, des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, ainsi que des patients adultes ayant un déficit somatotrope acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).
- Tout changement de marque de somatotrophine doit être effectué avec précaution et seulement sous surveillance médicale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles du système immunitaire – Production d'anticorps).
- HUMATROPE ne doit être administré que si la solution reconstituée est aussi limpide

que de l'eau et sans particules (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution et précautions particulières).

- Des rapports ont fait état de décès associés au traitement par la somatotrophine chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi présentant au moins un des facteurs de risque suivants : obésité grave, antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil ou infection respiratoire indéterminée (c'est-à-dire une infection non diagnostiquée antérieurement ou dont les symptômes sont légers; voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies congénitales).

**Généralités**

Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations du facteur de croissance insulinomimétique de type 1 (IGF-1) et de les maintenir dans la plage des valeurs normales pour l'âge et le sexe (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

En comparant avec des patients ayant reçu des injections de placebo, une augmentation significative de la mortalité a été signalée chez des patients adultes ayant reçu des doses élevées de somatotrophine (de 5,3 à 8,0 mg/jour) atteints d'une maladie aiguë grave et soignés à l'unité des soins intensifs en raison de complications après une chirurgie à cœur ouvert ou une chirurgie abdominale, de traumatismes accidentels multiples ou d'une insuffisance respiratoire aiguë (voir CONTRE-INDICATIONS). L'innocuité de la poursuite du traitement substitutif par la somatotrophine pour les indications approuvées n'a pas été établie chez les patients atteints d'une maladie aiguë grave en concomitance. Par conséquent, il faut soupeser les bienfaits et les risques possibles de la poursuite du traitement par la somatotrophine chez les patients souffrant d'une maladie aiguë grave.

La rotation des points d'injection sous-cutanée est nécessaire afin de diminuer les risques de lipoatrophie.

Afin d'éviter la transmission de maladies, les cartouches de somatotrophine (HUMATROPE) ne doivent pas être utilisées chez plus d'une personne.

Il est important d'expliquer aux patients et aux soignants la façon appropriée d'utiliser le médicament. Les patients doivent être informés des bienfaits et risques possibles du traitement, et il faut leur recommander de communiquer avec leur médecin s'ils manifestent des effets secondaires ou un malaise pendant leur traitement par la somatotrophine (voir Renseignements destinés aux patients et PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

L'administration concomitante de glucocorticoïdes à des doses supraphysiologiques peut inhiber la réponse à la somatotrophine. La posologie du traitement substitutif par glucocorticoïdes doit être ajustée soigneusement chez les enfants qui reçoivent ce traitement en concomitance avec la somatotrophine afin de prévenir l'hypocortisolisme et un excès de glucocorticoïdes s'accompagnant d'un effet inhibiteur sur la croissance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

**Carcinogenèse et mutagenèse**

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour déterminer le pouvoir carcinogène

de la somatotrophine. Aucune donnée probante ne confirme l'existence d'un pouvoir mutagène induit par la somatotrophine.

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients ayant été traités par l'hormone de croissance, y compris l'hormone de croissance de source hypophysaire et celle issue d'ADN recombiné (somatrem et somatotrophine). Les spécialistes ne peuvent conclure à partir des données probantes actuelles que le traitement par l'hormone de croissance est responsable des cas de leucémie observés.

La néoplasie est un risque potentiel du traitement par HUMATROPE. Le médecin traitant doit signaler à la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) tout cas de néoplasie.

**Tumeurs préexistantes ou déficit en hormone de croissance secondaire à une tumeur intracrânienne :** Les patients qui ont des tumeurs préexistantes ou un déficit en hormone de croissance secondaire à une tumeur intracrânienne doivent faire l'objet d'examens réguliers afin de déceler la progression ou la récurrence de la maladie sous-jacente.

- Chez les patients pédiatriques, les données cliniques ont montré qu'il n'y a aucun lien entre le traitement par la somatotrophine et la récurrence des tumeurs du système nerveux central (SNC).
- Chez les adultes, l'existence d'un lien entre le traitement par la somatotrophine et la récurrence des tumeurs du SNC est inconnue.

**Deuxième tumeur chez les patients ayant survécu à un cancer infantile :** Un risque accru de survenue d'une deuxième tumeur (bénigne ou maligne) a été signalé chez les survivants de cancer infantile traités par la somatotrophine. Chez les patients ayant été traités par irradiation du crâne pour leur premier néoplasme, les néoplasmes secondaires les plus courants étaient les tumeurs intracrâniennes, en particulier les méningiomes. Toutefois, chez les survivants à un cancer infantile, aucune augmentation du risque de récurrence du cancer primaire n'a été signalée chez les patients traités par la somatotrophine.

**Anomalies congénitales**

**Syndrome de Prader-Willi (SPW)**

- Lilly n'a pas étudié l'emploi de la somatotrophine chez des patients atteints du SPW; en conséquence, l'utilisation d'HUMATROPE n'est pas indiquée chez de tels patients en l'absence d'un diagnostic de déficit en hormone de croissance.
- Des cas d'apnée du sommeil et des décès ont été signalés après l'instauration du traitement par la somatotrophine chez des enfants atteints du SPW qui présentaient au moins un des facteurs de risque suivants :
  - obésité grave;
  - antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil;
  - infection respiratoire indéterminée (c.-à-d. non diagnostiquée antérieurement ou dont les symptômes sont légers).

Les hommes présentant au moins un de ces facteurs de risque pourraient courir un plus grand risque que les femmes.

- Il faut évaluer les patients atteints du SPW afin de déceler des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'apnée du sommeil avant d'instaurer un traitement par la

somatotrophine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

- Le traitement par la somatotrophine doit être interrompu si un patient présente des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (y compris l'apparition des premiers signes ou l'aggravation de la ronchopathie) ou d'apnée du sommeil; ce patient doit alors être traité pour l'obstruction ou l'apnée.
- Tous les patients atteints du SPW traités par la somatotrophine doivent également faire l'objet d'une maîtrise pondérale efficace et être surveillés afin de déceler les signes d'une infection respiratoire, laquelle doit être diagnostiquée dès que possible et traitée énergiquement (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

**Syndrome de Turner**

- Les patientes ayant un syndrome de Turner peuvent présenter plus de risques d'hypertension intracrânienne. Par conséquent, une évaluation des signes et des symptômes d'hypertension intracrânienne doit être effectuée et, le cas échéant, cette affection doit être traitée avant de commencer l'administration de somatotrophine.
- Ces patientes doivent être examinées attentivement afin de déceler tout signe d'otite moyenne ou autre trouble de l'oreille, avant et pendant le traitement par la somatotrophine, car elles présentent un risque accru de troubles de l'oreille et de l'audition (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patientes atteintes du syndrome de Turner sont exposées aux maladies cardiovasculaires (p. ex., hypertension, accident vasculaire cérébral ainsi que dilatation, anévrisme et dissection aortiques) et doivent faire l'objet d'un suivi étroit afin de déceler tout signe d'apparition ou d'aggravation de ces affections, avant et pendant le traitement par la somatotrophine.
- Les patientes atteintes du syndrome de Turner ont un risque inhérent élevé de présenter une affection auto-immune de la thyroïde. Un contrôle périodique de la fonction thyroïdienne doit donc être effectué, et un traitement approprié instauré (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

Les anomalies du squelette, dont la scoliose, sont fréquentes chez les patientes ayant un syndrome de Turner non traité.

**Dépendance et tolérance**

La somatotrophine n'est pas un médicament qui entraîne la dépendance.

**Risque d'une mauvaise utilisation :** Une utilisation inappropriée de la somatotrophine par des personnes qui ne sont pas atteintes des maladies pour lesquelles ce traitement est indiqué peut entraîner des conséquences néfastes pour la santé, importantes sur le plan clinique.

**Interactions médicamenteuses**

Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

**Troubles endocriniens et métaboliques**

- Les patients atteints de diabète sucré ou d'intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par la somatotrophine, car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).
- Un traitement par la somatotrophine risque de diminuer la sensibilité à l'insuline, en

particulier si la somatotrophine est administrée à plus fortes doses chez les patients présentant des facteurs de risque de diabète sucré tels que l'obésité, le syndrome de Turner ou des antécédents familiaux de diabète sucré, les patients recevant des doses élevées de corticostéroïdes, ainsi que ceux présentant une intolérance au glucose ou un diabète sucré préexistant. Il est donc possible qu'une intolérance au glucose non diagnostiquée auparavant et un diabète sucré manifeste puissent être décelés durant le traitement par la somatotrophine. Par conséquent, les patients qui reçoivent de la somatotrophine doivent être surveillés afin de déceler des signes de diabète sucré ou d'anomalie du métabolisme des glucides. La survenue de diabète de type 2 a été signalée chez des enfants et des adultes qui prenaient de la somatotrophine.

- Chez les patients atteints d'hypopituitarisme, l'hormonothérapie substitutive standard doit être surveillée étroitement en cas d'administration de somatotrophine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).
- La somatotrophine peut accroître la transformation extrathyroïdienne de la thyroxine ($T_4$) en triiodothyronine ($T_3$), ce qui peut révéler le début d'une hypothyroïdie. Étant donné qu'un traitement inadéquat de l'hypothyroïdie pourrait empêcher une réponse optimale à la somatotrophine, il faut évaluer la fonction thyroïdienne avant de commencer le traitement par la somatotrophine et la surveiller régulièrement, au moins une fois par année, durant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

**Remarques concernant les effets potentiels de la somatotrophine sur le métabolisme des glucocorticoïdes :** La 11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11βHSD-1), enzyme microsomale, est nécessaire à la transformation de la cortisone en son métabolite actif, le cortisol, dans les tissus hépatiques et adipeux. L'hormone de croissance endogène et la somatotrophine exogène inhibent l'activité de la 11βHSD-1. Par conséquent, le déficit en hormone de croissance est associé à une augmentation relative de l'activité de la 11βHSD-1, laquelle, à son tour, entraîne une augmentation relative des taux sériques de cortisol. Le traitement par la somatotrophine peut inhiber la 11βHSD-1, se traduisant par une réduction relative des concentrations sériques de cortisol.

De plus, la somatotrophine peut accroître l'activité du CYP3A4, une enzyme du cytochrome P450 participant au catabolisme des glucocorticoïdes. Par conséquent, en augmentant l'activité du CYP3A4, la somatotrophine a le potentiel de diminuer les concentrations sériques de cortisol. Étant donné que la somatotrophine peut à la fois inhiber la 11βHSD-1 (enzyme nécessaire à la production du cortisol) et déclencher l'activité du CYP3A4 (enzyme participant à la dégradation du cortisol), il est essentiel de surveiller avec attention les concentrations sériques du cortisol chez tous les patients recevant en concomitance un glucocorticoïde et un traitement par la somatotrophine.

Par suite de ses effets sur les enzymes participant au métabolisme du cortisol, le traitement par la somatotrophine peut révéler un hypoadrénalisme central (secondaire) non diagnostiqué antérieurement, ce qui peut nécessiter un traitement substitutif par des glucocorticoïdes. De plus, les patients recevant des glucocorticoïdes pour traiter un hypoadrénalisme diagnostiqué antérieurement (primaire ou secondaire) peuvent avoir besoin d'un ajustement de la dose d'entretien ou de celle administrée en situation aiguë après l'instauration du traitement par la somatotrophine. Ce besoin d'ajuster le traitement peut se révéler particulièrement important chez les patients traités par l'acétate de cortisone et la prednisone, puisque la transformation de ces médicaments en leurs métabolites biologiquement actifs dépend de l'activité de la

11βHSD-1 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

**Rétention liquidienne**

Une rétention liquidienne peut se manifester fréquemment chez les adultes au cours d'un traitement substitutif par la somatotrophine. Les manifestations cliniques de rétention liquidienne sont habituellement passagères et proportionnelles à la dose administrée.

**Troubles du système immunitaire**

**Réactions allergiques localisées**

- Chez les patients traités par la somatotrophine, une rougeur, une enflure, une douleur, une inflammation ou des démangeaisons risquent de survenir au point d'injection (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
- La plupart de ces réactions mineures disparaissent habituellement en quelques jours ou en quelques semaines. De telles réactions peuvent survenir si l'injection n'est pas effectuée correctement (présence d'irritants dans les produits nettoyants pour la peau ou mauvaise technique d'injection) ou si le patient est allergique à la somatotrophine ou à l'un des ingrédients non médicinaux (voir CONTRE-INDICATIONS).
- Rarement, l'administration sous-cutanée de la somatotrophine peut entraîner une lipoatrophie ou une lipohypertrophie. Une rotation régulière du point d'injection peut aider à réduire de telles réactions, et même aider à les prévenir.
- Les patients doivent être avisés de consulter leur médecin s'ils remarquent l'une ou l'autre des manifestations décrites ci-dessus.
- Dans de rares cas, l'arrêt du traitement par la somatotrophine peut s'avérer nécessaire en raison des réactions au point d'injection.

**Réactions allergiques généralisées**

- Comme pour toute autre protéine, des réactions allergiques localisées ou généralisées peuvent survenir. Les parents ou les patients doivent être avertis de la possibilité de telles réactions et de la nécessité de consulter promptement un médecin dans ce cas.
- Ces réactions se caractérisent notamment par une éruption cutanée généralisée (avec prurit), de l'essoufflement, une respiration sifflante, un œdème de Quincke et une chute de la pression artérielle (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
- Dans les cas graves d'allergie généralisée, dont les réactions anaphylactiques, le pronostic vital peut être menacé (voir CONTRE-INDICATIONS).
- En présence d'une réaction allergique ou d'une hypersensibilité grave, il faut arrêter immédiatement le traitement par la somatotrophine et instaurer les mesures thérapeutiques appropriées.

**Production d'anticorps**

- Un faible pourcentage de patients traités par la somatotrophine peuvent produire des anticorps pendant leur traitement, ce qui pourrait réduire leur réponse thérapeutique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patients ayant déjà manifesté une réaction allergique à d'autres produits à base de somatotrophine risquent de manifester une réaction allergique à HUMATROPE.

**Hypertension intracrânienne**

- L'hypertension intracrânienne accompagnée d'un œdème papillaire, de modifications de la vue, de céphalées, de nausées ou de vomissements a été signalée chez un petit nombre de patients traités par la somatotrophine. Les symptômes surviennent habituellement dans les 8 premières semaines du traitement. Dans tous les cas signalés, les signes et les symptômes d'hypertension intracrânienne ont disparu après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose de somatotrophine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Un examen du fond de l'œil est recommandé au début du traitement et à intervalles réguliers pendant la durée du traitement par la somatotrophine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

**Trouble de l'appareil locomoteur**

- Une gêne musculosquelettique (douleur, enflure ou raideur) peut survenir au cours du traitement par la somatotrophine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces symptômes disparaissent parfois spontanément, à l'aide d'analgésiques ou après une diminution de la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Une enflure des mains et des pieds peut se manifester au cours du traitement par la somatotrophine et entraîner un syndrome du canal carpien; on peut atténuer cet effet en réduisant la dose de somatotrophine.
- Il n'a pas été démontré que la somatotrophine augmente la survenue de scoliose. Toutefois, l'apparition d'une scoliose ou une évolution de ce trouble préexistant peut se produire chez les enfants qui connaissent une croissance rapide. Puisque la somatotrophine augmente la vitesse de croissance, il convient de procéder à un dépistage de la scoliose avant le traitement. Chez les patients traités par cette hormone et ayant des antécédents de scoliose, une surveillance étroite s'impose afin de déceler toute évolution de la scoliose.
- L'épiphysiolyse fémorale supérieure peut se manifester plus souvent chez les patients qui ont un trouble endocrinien (incluant le déficit somatotrope acquis à l'enfance, le syndrome de Turner et l'hypothyroïdie) ou chez les patients qui présentent une croissance rapide. Tout enfant qui commence à boiter ou qui se plaint d'une douleur à la hanche ou au genou pendant la prise de somatotrophine doit se soumettre à une évaluation minutieuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

**Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique**

- Le traitement par la somatotrophine doit être interrompu au moment d'une greffe de rein, et pendant 1 an après l'intervention (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster les doses de somatotrophine chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique.

**Études sur la reproduction**

- Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée afin d'évaluer les effets d'HUMATROPE sur la fonction reproductrice (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Femmes enceintes).

**Sensibilité**

**Sensibilité au diluant (*méta*-crésol ou glycérine)**

- En cas de sensibilité connue au diluant utilisé avec HUMATROPE ou chez les patients qui montrent une sensibilité au *méta*-crésol ou à la glycérine, HUMATROPE ne doit pas être

reconstitué avec le diluant fourni (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution et précautions particulières).

- Dans les cas seulement où une sensibilité au diluant fourni est présente ou se manifeste, HUMATROPE en fioles peut être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, USP. Une fois la solution reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, elle doit être conservée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C et utilisée dans les 24 heures. HUMATROPE en cartouches doit être reconstitué SEULEMENT avec le diluant fourni. Les patients qui ont des réactions allergiques à HUMATROPE en cartouches doivent abandonner l'utilisation de ce produit.

**Renseignements destinés aux patients**

Les patients, ainsi que leurs parents ou soignants, doivent être informés des bienfaits et inconvénients possibles du traitement par HUMATROPE, notamment des effets secondaires possibles. Les patients doivent également recevoir les instructions sur le mode d'emploi des dispositifs d'injection, la conservation du médicament, les précautions lors des déplacements et tout autre renseignement pertinent (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Il y a lieu de conseiller aux patientes de consulter leur médecin si elles sont enceintes ou si elles envisagent de le devenir. Une surveillance étroite s'impose chez les patientes enceintes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

**Populations particulières**

**Patients pédiatriques** (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE)

Chez les enfants présentant des troubles endocriniens, y compris un déficit en hormone de croissance, une épiphysiolyse fémorale supérieure peut se produire plus souvent que chez les enfants de la population générale. Tout enfant qui commence à boiter au cours d'un traitement par la somatotrophine doit être examiné.

Il n'a pas été démontré que la somatotrophine augmente la survenue de scoliose. Toutefois, l'apparition d'une scoliose ou une évolution de ce trouble préexistant peut se produire chez les enfants qui connaissent une croissance rapide. Puisque la somatotrophine augmente la vitesse de croissance, il convient de procéder à un dépistage de la scoliose avant le traitement. Chez les patients traités par cette hormone et ayant des antécédents de scoliose, une surveillance étroite s'impose afin de déceler toute évolution de la scoliose.

Les enfants traités par la somatotrophine peuvent présenter un risque accru de pancréatite par rapport aux adultes traités par ce médicament. Bien que rare, la pancréatite doit être envisagée chez les enfants traités par la somatotrophine qui présentent des douleurs abdominales (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Une partie du gain de taille obtenu au moyen du traitement par la somatotrophine peut être perdue si le traitement est arrêté avant l'atteinte de la taille finale.

**Syndrome de Turner :** Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies congénitales.

**Petite taille idiopathique :** Les autres causes médicales ou les autres traitements qui pourraient expliquer le trouble de croissance doivent être écartés avant d'amorcer le traitement par HUMATROPE chez les enfants présentant une petite taille idiopathique. Le

traitement par HUMATROPE de la petite taille idiopathique ne doit être prescrit qu'aux patients dont les épiphyses ne sont pas soudées. Il doit être pris en charge par des médecins qui ont une connaissance adéquate de la petite taille idiopathique et des profils d'efficacité et d'innocuité d'HUMATROPE.

**Patients nés petits pour l'âge gestationnel :** Chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes médicales ou les autres traitements qui pourraient expliquer le trouble de croissance doivent être écartés avant d'amorcer le traitement par la somatotrophine (HUMATROPE). Chez ces enfants, l'expérience est limitée en présence du syndrome de Silver-Russell; il en va de même pour les cas où le traitement est amorcé juste avant le début de la puberté.

Chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de déterminer les concentrations d'IGF-1 avant l'amorce du traitement et de mesurer celles-ci régulièrement par la suite. Si, à plusieurs occasions, les concentrations d'IGF-1 sont supérieures de plus de 2 écarts types comparativement aux concentrations de référence pour l'âge et l'état pubertaire, le rapport IGF-1/IGFBP-3 pourrait alors être pris en compte pour envisager l'ajustement de la dose du médicament.

**Patients adultes :** Le déficit somatotrope des sujets ayant été traités pendant l'enfance par la somatotrophine et dont les épiphyses sont soudées doit être réévalué, selon les critères indiqués à la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, et ce, avant la poursuite du traitement par la somatotrophine aux doses réduites recommandées pour l'adulte.

Les données sur le traitement prolongé chez l'adulte sont limitées. Des effets indésirables comme l'œdème périphérique, la myalgie, l'arthralgie et la paresthésie ont été signalés pendant des études post-commercialisation (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est un trouble qui dure toute la vie et doit être traité en conséquence. L'expérience est limitée chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Après une évaluation des données provenant d'essais cliniques, d'études menées post-commercialisation et de rapports non sollicités, il a été établi que le syndrome du canal carpien survenait plus souvent chez les patients âgés de plus de 40 ans que chez les patients plus jeunes. Dans près de la moitié des cas signalés, la dose de somatotrophine maximale recommandée avait été dépassée, et chez la plupart des patients, l'effet a disparu soit spontanément, soit après la réduction de la dose, l'interruption temporaire ou l'arrêt du traitement. Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée.

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur le traitement par HUMATROPE chez des femmes enceintes. Comme l'innocuité d'HUMATROPE n'a pas été établie chez cette population, on ne sait pas si HUMATROPE peut causer du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. HUMATROPE ne doit être administré à des femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent clairement sur les risques possibles, et le traitement doit se faire sous supervision médicale.

Il faut conseiller aux patientes de consulter leur médecin si elles sont enceintes ou si elles envisagent de le devenir.

**Femmes qui allaitent :** Aucune étude n'a été menée sur le traitement par HUMATROPE chez les femmes qui allaitent. On ignore si la somatotrophine est excrétée dans le lait maternel. Toutefois, étant donné le poids moléculaire élevé de la somatotrophine, il est peu probable qu'elle passe dans le lait maternel sous sa forme intacte. Il est également improbable que la protéine soit absorbée par le tube digestif du nourrisson sous sa forme intacte. Toutefois, comme le passage des produits de dégradation de la somatotrophine dans le lait maternel n'a pas fait l'objet d'étude, la somatotrophine doit être utilisée avec prudence chez les femmes qui allaitent.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de la somatotrophine n'ont pas été établies chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

Les patients plus âgés peuvent être exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables. Chez ces patients, il est recommandé d'envisager l'administration d'une dose de départ moins forte qui sera ensuite augmentée par de plus petits paliers.

**Patients obèses :** Les personnes obèses sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables si leur schéma posologique est calculé en fonction du poids (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Surveillance et analyses de laboratoire**

Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations d'IGF-1 et de les maintenir dans la plage des valeurs normales pour l'âge et le sexe (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Il faut évaluer les patients atteints du syndrome de Prader-Willi afin de déceler des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'apnée du sommeil avant d'instaurer un traitement par la somatotrophine. Le traitement par la somatotrophine doit être interrompu si un patient présente des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (y compris l'apparition des premiers signes ou l'aggravation de la ronchopathie) ou d'apnée du sommeil. Tous les patients atteints du SPW traités par la somatotrophine doivent également faire l'objet d'une maîtrise pondérale efficace et être surveillés afin de déceler les signes d'une infection respiratoire, laquelle doit être diagnostiquée dès que possible et traitée énergiquement (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies congénitales).

Les patientes atteintes du syndrome de Turner doivent être examinées attentivement afin de déceler tout signe d'otite moyenne ou autre trouble de l'oreille, avant et pendant le traitement par la somatotrophine, car elles présentent un risque accru de troubles de l'oreille et de l'audition (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Ces mêmes patientes sont exposées aux maladies cardiovasculaires (p. ex., hypertension, accident vasculaire cérébral ainsi que dilatation, anévrisme et dissection aortiques) et doivent faire l'objet d'un suivi étroit afin de déceler tout signe d'apparition ou d'aggravation de ces affections, avant et pendant le traitement par la somatotrophine.

Les patientes atteintes du syndrome de Turner ont un risque inhérent élevé de présenter une affection auto-immune de la thyroïde. Un contrôle périodique de la fonction thyroïdienne doit donc être effectué, et un traitement approprié instauré (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

Comme la somatotrophine peut entraîner un état d'insulinorésistance, il faut surveiller étroitement les patients qui reçoivent de la somatotrophine pour déceler tout signe probant d'intolérance au glucose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

Chez les patients atteints d'hypopituitarisme, l'hormonothérapie substitutive standard doit être surveillée étroitement en cas d'administration de somatotrophine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

Étant donné qu'un traitement inadéquat de l'hypothyroïdie pourrait empêcher une réponse optimale à la somatotrophine, il faut évaluer la fonction thyroïdienne avant de commencer le traitement par la somatotrophine et la surveiller régulièrement, au moins une fois par année, durant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

L'âge osseux doit être vérifié périodiquement au cours de l'administration de la somatotrophine.

Les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance secondaire à une lésion intracrânienne doivent faire l'objet d'examens fréquents afin de déceler la progression ou la récurrence de la maladie sous-jacente.

Les médecins doivent examiner attentivement et à intervalles réguliers les patients traités par la somatotrophine en rémission d'une tumeur intracrânienne ou extracrânienne. Tout cas de néoplasie doit être signalé à Santé Canada par le médecin traitant.

Les médecins doivent être au courant du risque de tumeur ou de récurrence d'une tumeur antérieure chez les patients recevant un traitement par la somatotrophine. Le traitement doit être interrompu en cas de nouvelle tumeur ou de signes de récidive.

Chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de déterminer les concentrations d'IGF-1 avant l'amorce du traitement et de mesurer celles-ci régulièrement par la suite. Si, à plusieurs occasions, les concentrations d'IGF-1 sont supérieures de plus de 2 écarts types comparativement aux concentrations de référence pour l'âge et l'état pubertaire, le rapport IGF-1/IGFBP-3 pourrait alors être pris en compte pour envisager l'ajustement de la dose du médicament.

En cas d'œdème persistant ou de paresthésie grave, la dose administrée doit être diminuée afin d'éviter l'apparition d'un syndrome du canal carpien (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'hypertension intracrânienne est reconnue comme une complication pouvant survenir dès le début du traitement par la somatotrophine. Le diagnostic est posé à partir des symptômes cliniques tels que des céphalées graves persistantes ou récurrentes, des troubles visuels, des nausées ou des vomissements, un œdème papillaire et un lien temporel avec la prise de somatotrophine. Les médecins et les parents doivent surveiller l'apparition de ces symptômes. Un examen du fond de l'œil doit être systématiquement effectué au début du traitement par la somatotrophine afin d'exclure la présence de tout œdème papillaire préexistant et être répété en cas de signes cliniques laissant présager une hypertension intracrânienne. Si la présence d'un œdème papillaire est confirmée par un examen du fond de l'œil, le traitement par la

somatotrophine doit être interrompu. L'hypertension intracrânienne disparaît en général rapidement dès l'arrêt de l'administration de la somatotrophine. Lorsque les signes et symptômes d'hypertension intracrânienne disparaissent, le traitement par la somatotrophine peut être repris à une plus faible dose. Si le traitement est repris, il est essentiel de surveiller de près l'apparition de symptômes d'hypertension intracrânienne et d'interrompre de nouveau le traitement en présence d'une récidive. Pour le moment, il n'y a pas assez de données probantes pour guider la prise de décision clinique chez les patients dont les symptômes d'hypertension intracrânienne ont disparu.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Les données présentées ci-dessous reflètent les résultats d'études cliniques et l'expérience post-commercialisation avec le traitement par HUMATROPE (somatotrophine).

### Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter ceux constatés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés à un médicament et en calculer les taux approximatifs.*

**Tableau 1**
**Effets indésirables signalés dans le cadre de tous les essais cliniques, présentés par système de l'organisme**

| Système de l'organisme | Effets indésirables | Fréquence |
|---|---|---|
| *Organisme entier* | Réaction au point d'injection | ≥ 1 % et < 10 % |
| | Hypersensibilité au diluant | ≥ 1 % et < 10 % |
| | Douleur musculaire localisée | ≥ 0,01 % et < 0,1 % (enfants); ≥ 1 % et < 10 % (adultes) |
| | Hypertension intracrânienne bénigne | ≤ 0,1 % |
| *Endocrinien* | Hypothyroïdie | ≥ 10 % |
| *Métabolique* | Œdème | ≥ 1 % et < 10 % (enfants); ≥ 10 % (adultes) |
| | Hyperglycémie | < 1 % (enfants); ≥ 1 % et < 10 % (adultes) |
| *Locomoteur* | Arthralgie | ≥ 10 % (adultes) |
| | Évolution de la scoliose | ≥ 1 % et < 10 % (enfants) |
| *Nerveux* | Syndrome du canal carpien | ≥ 1 % et < 10 % (adultes) |
| | Paresthésie | ≥ 1 % et < 10 % (adultes) |

**Volontaires adultes en bonne santé :** Lors d'études cliniques menées chez des volontaires adultes en bonne santé recevant des doses élevées d'HUMATROPE, les réactions suivantes ont été rarement signalées : céphalées, douleurs musculaires localisées, faiblesse, hyperglycémie légère et glycosurie.

**Patients pédiatriques atteints d'un déficit somatotrope :** Comme pour tout médicament protéinique, des anticorps anti-somatotrophine peuvent apparaître chez un faible pourcentage de patients. Au cours des 6 premiers mois de traitement par HUMATROPE (somatotrophine), des

anticorps propres à HUMATROPE (capacité de liaison $\geq$ 0,02 mg/L) sont apparus chez seulement 1,6 % des 314 patients qui n'avaient jamais reçu le traitement auparavant, et aucun patient n'avait des concentrations d'anticorps supérieures à 2 mg/L. Au cours des 8 années de cette étude, 2 patients (0,6 %) ont présenté une capacité de liaison > 2 mg/L. Un ralentissement de la croissance a été signalé lorsque les concentrations d'anticorps anti-hormone de croissance hypophysaire sont > 1,5 mg/L; la vitesse de croissance n'a toutefois pas diminué chez ni l'un ni l'autre de ces patients à l'intensification de la production d'anticorps ou peu avant.

Une douleur au point d'injection a rarement été signalée lors des études réalisées chez des patients pédiatriques présentant un déficit en hormone de croissance. Dans l'étude décrite ci-dessus, un œdème léger et transitoire (localisé ou généralisé) a été observé au cours du traitement chez 2,5 % des patients.

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre d'enfants ayant été traités par l'hormone de croissance, y compris l'hormone de croissance de source hypophysaire et celle issue d'ADN recombiné (somatrem et somatotrophine). Le lien entre la leucémie et le traitement par l'hormone de croissance, s'il en est un, demeure incertain.

**Patients adultes atteints d'un déficit somatotrope :** Au cours des 6 premiers mois d'essais à l'insu, contrôlés par placebo, chez des patients ayant un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte et ayant été traités par la somatotrophine (HUMATROPE), une augmentation statistiquement significative de l'œdème (17,3 % pour HUMATROPE vs 4,4 % pour le placebo, $p = 0,043$) et de l'œdème périphérique (11,5 % vs 0 %, respectivement, $p = 0,017$) a été signalée avec le traitement par l'hormone de croissance, par rapport au placebo en injections.

Chez les adultes ayant un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, des manifestations d'œdème, de douleur musculaire, d'arthralgie et d'affections articulaires ont été signalées en début de traitement; ces manifestations étaient souvent transitoires ou leur survenue était influencée par une modification de la dose.

Parmi les 113 patients ayant un déficit acquis à l'âge adulte qui ont entrepris un traitement d'entretien sans période de rodage avec une faible dose (0,00625 mg/kg/jour), 2 ont présenté un syndrome du canal carpien. Les symptômes se sont atténués après diminution de la dose.

Chez les adultes déficitaires en hormone de croissance, les effets indésirables signalés après 18 mois de traitement, qui étaient probablement liés au traitement substitutif sans être statistiquement significatifs au cours des 6 premiers mois, comprenaient : syndrome du canal carpien, œdème, arthralgie, paresthésie, hypoesthésie, myalgie, œdème périphérique, dorsalgie, céphalées et troubles des articulations.

Les adultes traités par la somatotrophine dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué à l'enfance ont eu moins d'effets indésirables que ceux ayant un déficit acquis à l'âge adulte.

**Patientes atteintes du syndrome de Turner :** Ces patientes ont un risque plus élevé de troubles de l'oreille et de l'audition. Au cours d'un essai contrôlé mené en mode parallèle avec répartition aléatoire, une augmentation statistiquement significative des taux d'otite moyenne (43 % vs 26 %), de troubles de l'oreille (18 % vs 5 %) et d'interventions chirurgicales (45 % vs 27 %) a été observée chez les patientes recevant de la somatotrophine (HUMATROPE) par rapport aux patientes non traitées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies congénitales).

**Patients ayant une petite taille idiopathique :** Lors d'une étude contrôlée par placebo, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes HUMATROPE (0,222 mg/kg/semaine) et placebo pour ce qui est des effets indésirables non graves liés au traitement qui étaient cliniquement significatifs (voir tableau 2). Le taux sérique moyen de glucose n'a pas changé durant le traitement par HUMATROPE. À la fin du traitement, par rapport aux valeurs de départ, les taux sériques moyens d'insuline à jeun ont augmenté de 10 % dans le groupe HUMATROPE, mais sont demeurés dans la plage des valeurs de référence normales. Pendant la même durée de traitement, les taux sériques moyens d'insuline à jeun ont diminué de 2 % dans le groupe placebo. La survenue de valeurs supérieures à la normale pour la glycémie, l'insulinémie et le taux d'$HbA_{1c}$ était semblable dans les groupes HUMATROPE et placebo. Il n'y a eu aucun cas de diabète sucré. Conformément au mode d'action connu de l'hormone de croissance, les patients traités par HUMATROPE présentaient, par rapport au départ, des augmentations moyennes des taux sériques d'IGF-1 supérieures aux patients du groupe placebo à chaque point d'évaluation de l'étude. Toutefois, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes HUMATROPE et placebo pour ce qui est de la proportion de patients qui avaient au moins une concentration sérique d'IGF-1 de plus de 2 écarts types au-dessus de la moyenne appropriée pour l'âge et le sexe (HUMATROPE : 9 des 35 patients [26 %]; placebo : 7 des 28 patients [25 %]). Il n'existe aucune donnée sur les taux d'IGF-1 à la dose recommandée de 0,37 mg/kg/semaine.

**Tableau 2**
**Effets indésirables non graves cliniquement significatifs* liés au traitement de la petite taille idiopathique, présentés par groupe de traitement**

| | **Groupe de traitement** | |
|---|---|---|
| **Effets indésirables** | **HUMATROPE** | **Placebo** |
| Nombre total de patients | 37 | 31 |
| Scoliose | 7 (18,9 %) | 4 (12,9 %) |
| Otite moyenne | 6 (16,2 %) | 2 (6,5 %) |
| Hyperlipidémie | 3 (8,1 %) | 1 (3,2 %) |
| Gynécomastie | 2 (5,4 %) | 1 (3,2 %) |
| Hypothyroïdie | 0 | 2 (6,5 %) |
| Douleurs articulaires | 0 | 1 (3,2 %) |
| Douleur à la hanche | 1 (2,7 %) | 0 |
| Arthralgie | 4 (10,8 %) | 1 (3,2 %) |
| Arthrose | 4 (10,8 %) | 2 (6,5 %) |
| Myalgie | 9 (24,3 %) | 4 (12,9 %) |
| Hypertension | 1 (2,7 %) | 0 |

* La codification des effets indésirables a été effectuée à l'aide du dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), un dictionnaire médical des activités de réglementation.

Les effets indésirables observés durant l'étude sur la relation dose-effet (239 patients traités pendant 2 ans) n'ont pas montré de tendance indiquant un effet de la dose de la somatotrophine. Parmi les groupes HUMATROPE, la glycémie à jeun moyenne, l'hémoglobine glyquée moyenne et les fréquences des glycémies à jeun élevées étaient semblables. Un patient a présenté des anomalies du métabolisme des glucides (intolérance au glucose et $HbA_{1c}$ légèrement élevée) qui se sont résorbées à l'arrêt du traitement.

Parmi les patients des essais cliniques, 5 d'entre eux ont abandonné en raison des effets indésirables. Lors de l'étude contrôlée par placebo, un patient s'est retiré après 19 semaines de traitement par HUMATROPE à la suite du diagnostic d'une maladie de Hodgkin au stade 3B. Sur la base de données cliniques et radiographiques et de résultats d'épreuves de laboratoire, il a par la suite été déterminé qu'une forme subclinique de la maladie de Hodgkin était probablement présente au moment de l'admission à l'étude. Un des patients du groupe placebo a abandonné l'étude à la suite d'une blessure accidentelle. Au cours de l'étude sur la relation dose-effet, un patient s'est retiré de l'étude à la suite du diagnostic d'une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes après 6,4 années de traitement par HUMATROPE. Ce patient est décédé 4 ans plus tard. Il a par la suite été déterminé que la tumeur avait un caryotype anormal habituellement associé à ce type de tumeur. Aucun des cas de néoplasie des études sur la petite taille idiopathique n'a été considéré comme ayant un lien de causalité avec l'exposition à HUMATROPE. Deux autres patients ont abandonné l'étude sur la relation dose-effet en raison d'effets indésirables : l'un à la suite d'un diagnostic d'épiphysiolyse fémorale supérieure subséquente à un traumatisme, l'autre en raison d'une baisse de la tolérance au glucose. Ces deux manifestations ont été signalées auparavant chez des patients recevant la somatotrophine.

Les effets de l'ethnicité n'ont pas été évalués au cours des essais cliniques sur la petite taille idiopathique.

**Patients ayant un déficit du gène SHOX :** Les effets indésirables cliniquement significatifs (effets indésirables observés en général en association avec le traitement par l'hormone de croissance) ont été évalués prospectivement durant l'étude ouverte de 2 ans avec répartition aléatoire; ces effets sont présentés au tableau 3. Dans les 2 groupes de traitement, les glycémies moyennes à jeun à la fin de la première année étaient semblables aux valeurs initiales et restaient dans les limites de la normale. Il n'y a eu aucun cas de diabète sucré, et aucun patient n'a présenté une glycémie à jeun supérieure à la normale à la fin du traitement de 1 an. Au cours des 2 années de l'étude, la proportion de patients qui avaient au moins une concentration sérique d'IGF-1 de plus de 2 écarts types au-dessus de la moyenne appropriée pour l'âge et le sexe était de 10 sur 27 (37,0 %) dans le groupe HUMATROPE par rapport à 0 sur 24 (0,0 %) dans le groupe de patients n'ayant pas reçu le traitement. La proportion de patients qui avaient au moins une concentration d'IGFBP-3 de plus de 2 écarts types au-dessus de la moyenne appropriée pour l'âge et le sexe était de 16 sur 27 (59,3 %) dans le groupe HUMATROPE par rapport à 7 sur 24 (29,2 %) dans le groupe de patients n'ayant pas reçu le traitement. Les effets indésirables n'ont justifié aucun abandon du traitement lors de cette étude. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez les patients ayant un déficit du gène SHOX.

**Tableau 3**
**Effets indésirables[a,b] cliniquement significatifs liés au traitement chez les patients ayant un déficit du gène SHOX, présentés par groupe de traitement**

| Effet indésirable | Groupe de traitement | |
|---|---|---|
| | Non traités | HUMATROPE |
| Nombre total de patients | 25 | 27 |
| Patients ayant eu au moins un effet | 2 | 5 |
| Arthralgie | 2 (8,0 %) | 3 (11,1 %) |
| Gynécomastie[c] | 0 (0,0 %) | 1 (8,3 %) |
| Nombre excessif de nævi | 0 (0,0 %) | 2 (7,4 %) |
| Scoliose | 0 (0,0 %) | 1 (3,7 %) |

[a] Tous les effets étaient sans gravité.
[b] Les effets n'ont été inclus que s'ils ont été signalés par un plus grand nombre de patients sous HUMATROPE que de patients non traités.
[c] Pourcentage calculé pour les patients de sexe masculin seulement (1/12).

**Patients nés petits pour l'âge gestationnel :** L'innocuité du traitement par HUMATROPE chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel a été évaluée dans le cadre de 2 études cliniques (étude GDGB et étude 0908) et d'une étude d'observation (étude GDFC; voir ESSAIS CLINIQUES, Effets d'HUMATROPE chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel).

Au cours de l'étude GDGB, réalisée en mode ouvert et à répartition aléatoire, 4 patients ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables : 3 patients du groupe recevant une dose élevée fixe (DEF, 0,067 mg/kg/jour) (1 patient à cause d'une anomalie de la glycémie à jeun, 1 à cause de troubles de l'humeur et 1 à cause de douleurs aux membres) et 1 patient du groupe recevant une dose ajustée individuellement (DAI, d'abord de 0,035 mg/kg/jour, puis portée à 0,067 mg/kg/jour) (hyalinose segmentaire et focale avec syndrome néphrotique).

Dans le tableau 4 figurent les effets indésirables possibles et probables associés à HUMATROPE. Les céphalées étaient l'effet indésirable le plus fréquemment signalé, effet pour lequel une légère relation dose-effet a été suggérée (DEF : 9 %; DAI : 3 %). Aucun nouveau cas manifeste de diabète sucré n'a été observé, aucun enfant n'a reçu de traitement contre l'hyperglycémie et la glycémie à jeun n'a jamais dépassé 7 mmol/L durant l'étude. Toutefois, 6 enfants (4 du groupe DEF et 2 du groupe DAI, dont la dose a été augmentée de 0,035 mg/kg/jour à 0,067 mg/kg/jour [l'un à 3 mois et l'autre à 1 an]) ont présenté une anomalie de la glycémie à jeun à 2 ans. Deux de ces 6 enfants ont également présenté une anomalie de la glycémie à jeun au cours de l'étude dont un a été obligé d'interrompre le traitement par HUMATROPE après 15 mois.

Une augmentation légèrement proportionnelle à la dose des taux sériques d'IGF-1 moyens a été observée, les valeurs demeurant dans la plage de référence. Il est à noter qu'à la fin de l'étude, de 20 à 25 % des enfants (selon les groupes de traitement) pour lesquels les taux en fin d'étude avaient été obtenus affichaient des valeurs sériques d'IGF-1 qui dépassaient la limite supérieure de la normale pour l'âge et le sexe (au-delà de +2 SET). Il a fallu réduire la dose de somatotrophine chez 8 enfants du groupe recevant la DEF et 2 enfants du groupe recevant la DAI en raison de concentrations d'IGF-1 élevées (au-delà de +2,5 SET), ou encore lorsque les concentrations d'IGFBP-3 étaient inférieures à -0,5 SET en combinaison avec un taux d'IGF-1 supérieur à +0,5 SET.

Les effets indésirables signalés à une fréquence ≥ 1 % au cours de l'étude GDGB sont énumérés dans le tableau 4 en ordre décroissant de fréquence, par système ou appareil de l'organisme.

**Tableau 4**
**Effets indésirables du médicament* d'une fréquence ≥ 1 % durant l'étude GDGB**

| Classe selon le système ou l'appareil | Terme privilégié | DEF (N = 99) n (%) | DAI (N = 94) n (%) | Total (N = 193) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | Vertige | 1 (1) | 1 (1) | 2 (1) |
| Troubles endocriniens | Hypothyroïdie | 2 (2) | 2 (2) | 4 (2) |
| Troubles généraux et du site d'administration | Fatigue | 2 (2) | 1 (1) | 3 (2) |
| | Douleur au point d'injection | 2 (2) | 1 (1) | 3 (2) |
| | Œdème | 0 (0) | 2 (2) | 2 (1) |
| Épreuves de laboratoire | Augmentation de l'insulinémie | 4 (4) | 3 (3) | 7 (4) |
| | Réduction du C-LDL | 3 (3) | 1 (1) | 4 (2) |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | Douleur aux membres | 3 (3) | 6 (6) | 9 (5) |
| | Arthralgie | 1 (1) | 2 (2) | 3 (2) |
| | Difformité des membres | 2 (2) | 0 (0) | 2 (1) |
| Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) | Nævi mélanocytiques | 2 (2) | 0 (0) | 2 (1) |
| Troubles du système nerveux | Céphalées | 9 (9) | 3 (3) | 12 (6) |
| | Hyperactivité psychomotrice | 1 (1) | 3 (3) | 4 (2) |
| Troubles psychiatriques | Agressivité | 1 (1) | 1 (1) | 2 (1) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Hypertrophie adénoïdienne | 0 (0) | 3 (3) | 3 (2) |

DAI = dose ajustée individuellement (0,035 à 0,067 mg/kg/jour); DEF = dose élevée fixe (0,067 mg/kg/jour);
N = nombre total de personnes dans le groupe de traitement; n = nombre de personnes qui ont signalé l'effet.
* Termes choisis par le chercheur et désignant les effets associés au médicament à l'étude chez au moins 1 patient.

Dans l'étude 0908, 30 participants sur 35 (86 %) ont signalé des effets indésirables survenus au cours du traitement. En raison de l'envergure de l'étude, tous les effets indésirables ont été signalés à une fréquence > 1 %. Les effets indésirables non graves le plus fréquemment signalés durant le traitement étaient la survenue de maladies infantiles types telles que la rhinopharyngite (29 %) et la bronchite, la gastro-entérite, la grippe et les vomissements (14 % pour chaque effet indésirable). Une gynécomastie a été signalée chez 13 % des sujets de sexe masculin. De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients participant à l'étude : arthralgie, céphalées, douleur au point d'injection et pyrexie (chez 11 % des patients); asthénie, toux, eczéma, pharyngite, douleur pharyngolaryngée et rhinite (chez 9 % des patients); appendicite, infection de l'oreille, hyperthermie, hypothyroïdie, entorse articulaire, adénopathie, trachéite et trachéobronchite (chez 6 % des patients). Aucun patient n'a dû abandonner l'étude en raison d'effets indésirables.

Dans l'étude d'observation GDFC, des effets indésirables non graves survenus au cours du traitement ont été signalés chez 76 des 379 (20 %) enfants qui avaient un diagnostic de petite taille lors de l'admission à l'étude parce qu'ils étaient nés petits pour leur âge gestationnel, qui n'avaient jamais reçu le traitement et qui avaient été soumis à au moins une visite après le début de l'étude. La majorité de ces effets indésirables était des maladies infantiles ou des blessures types dont le lien avec le traitement par HUMATROPE était improbable.

**Effets indésirables moins courants survenus au cours des études cliniques (< 1 %)**
La liste suivante énumère les effets indésirables signalés à une fréquence < 1 % dans le cadre des études GDGB et GDFC, effets que les chercheurs ont indiqués comme potentiellement associés au médicament à l'étude ou pour lesquels ils n'ont donné aucune précision : comportement anormal, dorsalgie, augmentation du taux sanguin de thyréostimuline, troubles cardiovasculaires, syndrome du canal carpien, contusion, œdème de la paupière, épiphysiolyse (épiphysiolyse fémorale supérieure), hyperinsulinémie, hypertension, anomalie de la glycémie à jeun, ecchymose au point d'injection, hématome au point d'injection, induration au point d'injection, douleur au point d'injection, vésicules au point d'injection, troubles de l'humeur, masse musculaire, nervosité, œdème périorbital, puberté précoce, puberté, hypertrophie amygdalienne, diabète sucré de type 2 et troubles de la vue. En raison de l'envergure de l'étude 0908 (n = 35), aucun effet indésirable n'a été signalé à une fréquence < 1 %.

**Effets indésirables post-commercialisation**

En plus des effets indésirables signalés lors des études cliniques du tableau 1, les effets indésirables indiqués dans le tableau 5 ont été signalés au cours d'études post-commercialisation.

**Tableau 5**
**Effets indésirables signalés au cours d'études post-commercialisation, présentés par système de l'organisme**

| Système de l'organisme | Effets indésirables | Fréquence |
|---|---|---|
| Respiratoire | Dyspnée<br>Apnée du sommeil | ≥ 1 % et < 10 % (adultes)<br>≥ 1 % et < 10 % (adultes) |
| Vasculaire | Hypertension | ≥ 1 % et < 10 % (adultes) |
| Métabolique | Diabète sucré de type 2 | ≥ 0,1 % et < 1 % (enfants)* |

* Les cas de diabète sucré de type 2 chez les adultes ont été signalés de façon spontanée.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Interactions médicament-médicament**
Les interactions médicamenteuses possibles sont énumérées dans le tableau suivant (tableau 6).

**Tableau 6**
**Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec HUMATROPE (somatotrophine)**

| Classe thérapeutique | Effets | Commentaires cliniques |
|---|---|---|
| Glucocorticoïdes | Inhibition de la 11-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11βHSD-1). La somatotrophine inhibe la 11βHSD-1, une enzyme hépatique nécessaire à la transformation de la cortisone et de la prednisone administrées en leurs métabolites actifs, soit le cortisol et la prednisonole, respectivement.<br><br>De plus, la somatotrophine peut accroître l'activité du CYP3A4, une isoenzyme du cytochrome P450 participant au catabolisme des glucocorticoïdes. Par conséquent, en augmentant l'activité du CYP3A4, la somatotrophine a le potentiel de diminuer les concentrations sériques de cortisol. | Chez les patients prenant de la somatotrophine, un hypoadrénalisme (central) secondaire non diagnostiqué peut être décelé et pourrait nécessiter une hormonothérapie substitutive par glucocorticoïdes. De plus, les patients recevant un traitement substitutif par des glucocorticoïdes pour traiter un hypoadrénalisme diagnostiqué antérieurement peuvent avoir besoin d'une augmentation de la dose d'entretien ou de celle administrée en situation aiguë.<br><br>Si ce traitement se révèle nécessaire dans les cas d'hypoadrénalisme récemment diagnostiqué ou préexistant, la posologie et l'observance doivent être étroitement surveillées afin de prévenir l'inhibition des effets stimulants de la somatotrophine sur la croissance ou une insuffisance surrénale; il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'entretien de glucocorticoïdes ou celle administrée en situation aiguë après le début du traitement par la somatotrophine.<br><br>Étant donné que la somatotrophine peut à la fois inhiber la 11βHSD-1 et déclencher l'activité du CYP3A4, il est essentiel de surveiller avec attention les concentrations sériques de cortisol chez tous les patients recevant en concomitance un glucocorticoïde et un traitement par la somatotrophine. |
| Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450 | La somatotrophine peut augmenter l'activité des enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP) et la clairance de l'antipyrine par médiation du CYP3A chez les humains et pourrait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP3A comme les stéroïdes sexuels (p. ex., estrogènes ou contraceptifs oraux), la cyclosporine et certains anticonvulsivants. | Une surveillance étroite est recommandée lorsque la somatotrophine est administrée en association avec des médicaments métabolisés par les enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP). |
| Insuline et agents antihyperglycémiants | Il pourrait se révéler nécessaire d'ajuster les doses d'insuline ou d'autres agents antihyperglycémiants chez les patients atteints de diabète sucré qui reçoivent de la somatotrophine en concomitance. | Comme la somatotrophine peut entraîner un état d'insulinorésistance, il faut surveiller les patients qui reçoivent de la somatotrophine pour déceler une anomalie du métabolisme du glucose ou un diabète sucré. La survenue de diabète de type 2 a été signalée chez certains enfants et adultes recevant de la somatotrophine. |

**Interactions médicament-aliments**
Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

**Interactions médicament-plantes médicinales**
Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

**Effets du médicament sur les analyses de laboratoire**
Pour connaître les effets d'HUMATROPE sur les analyses de laboratoire, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Considérations posologiques**
Les antécédents médicaux de réactions d'hypersensibilité du patient doivent être évalués avec soin avant l'administration d'HUMATROPE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité).

***Adultes :*** Le déficit somatotrope des sujets ayant été traités pendant l'enfance par la somatotrophine et dont les épiphyses sont soudées doit être réévalué, selon les critères précisés à la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, et ce, avant la poursuite du traitement par la somatotrophine aux doses réduites recommandées pour l'adulte.

Les patients plus âgés étant plus susceptibles que les jeunes d'éprouver les effets indésirables de la somatotrophine, il est recommandé d'envisager dans leur cas l'administration d'une dose de départ moins forte qui sera ensuite augmentée par de plus petits paliers. Par ailleurs, les personnes obèses sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables si leur schéma posologique est calculé en fonction du poids. Une dose de départ plus faible peut être nécessaire chez les patients obèses.

***Estrogènes oraux :*** Étant donné que les estrogènes oraux peuvent diminuer la réponse de l'IGF-1 sérique au traitement par la somatotrophine, les filles et les femmes sous estrogénothérapie substitutive peuvent avoir besoin de doses plus élevées d'HUMATROPE.

**Posologie recommandée et ajustement posologique**
Le schéma posologique d'HUMATROPE (somatotrophine) doit être adapté selon les besoins du patient et selon l'affection pour laquelle il reçoit un traitement, et doit être déterminé sous la direction d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des troubles de croissance et des patients atteints d'un déficit somatotrope (voir tableau 7). Les cliniciens doivent surveiller étroitement les effets sur la croissance chez tous les enfants et ajuster la dose d'HUMATROPE au besoin.

**Tableau 7**
**Doses et schémas posologiques recommandés d'HUMATROPE**

| Indication | Dose recommandée (mg/kg de poids corporel) | Voie d'administration | Commentaires |
|---|---|---|---|
| Patients pédiatriques ayant un déficit somatotrope | 0,18 mg/kg/semaine (l'équivalent d'une dose quotidienne de 0,026 mg/kg/jour)<br><br>Maximum : 0,3 mg/kg/semaine (l'équivalent d'une dose quotidienne de 0,043 mg/kg/jour) | SC | Fractionner en doses égales prises :<br>• 3 fois/semaine tous les 2 jours OU<br>• 6 ou 7 fois/semaine OU<br>• tous les jours |
| Patients adultes ayant un déficit somatotrope | Traitement initial : ne doit pas dépasser 0,006 mg/kg/jour<br><br>Maximum : 0,0125 mg/kg/jour | SC | Modifier la posologie :<br>• effets indésirables (le vieillissement du patient ou une prise de poids excessive peut nécessiter la diminution de la dose)<br>• pour le maintien des taux d'IGF-1 en dessous de la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge et du sexe |
| Patientes atteintes du syndrome de Turner | Maximum : 0,375 mg/kg/semaine (l'équivalent d'une dose quotidienne ne dépassant pas 0,054 mg/kg/jour) | SC | Fractionner en doses égales prises :<br>• tous les jours OU<br>• 3 fois/semaine tous les 2 jours |
| Patients ayant une petite taille idiopathique | Maximum : 0,37 mg/kg/semaine (l'équivalent d'une dose quotidienne de 0,053 mg/kg/jour) | SC | Fractionner en doses égales prises 6 ou 7 fois/semaine |
| Patients ayant un déficit du gène SHOX | 0,35 mg/kg/semaine (l'équivalent d'une dose quotidienne de 0,050 mg/kg/jour) | SC | Fractionner en doses égales prises 6 ou 7 fois/semaine |
| Patients nés petits pour l'âge gestationnel** | Maximum : 0,47 mg/kg/semaine (l'équivalent d'une dose quotidienne ne dépassant pas 0,067 mg/kg/jour) | SC | Fractionner en doses égales prises 6 ou 7 fois/semaine |
| ** Il est recommandé d'instaurer le traitement à des doses plus élevées de somatotrophine (p. ex., 0,067 mg/kg/jour), en particulier chez les enfants de très petite taille (soit un SET de la taille ≤ 3) ou les enfants pubères plus vieux. Une réduction de la dose (p. ex., à 0,035 mg/kg/jour) doit être envisagée si on observe un rattrapage important de la croissance au cours des premières années du traitement.<br><br>Pour ce qui est des enfants plus jeunes (environ < 4 ans) qui présentent un retard de croissance dû au fait qu'ils sont nés petits pour l'âge gestationnel, mais dont le retard statural est moins marqué (soit des SET de la taille de -2 à -3 au départ), il faut envisager d'instaurer le traitement à une dose plus faible (p. ex., à 0,035 mg/kg/jour), puis de l'ajuster au besoin. | | | |

Abréviations : SC = sous-cutanée; SET = score d'écart type; gène SHOX = *short stature homeobox-containing gene*.

Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations d'IGF-1 et de les maintenir dans la plage des valeurs normales pour l'âge et le sexe. Si les concentrations d'IGF-1 excèdent les valeurs normales, il faut envisager une réduction de la dose.

**Administration**

HUMATROPE doit être administré par voie sous-cutanée, et il faut faire la rotation des points d'injection pour diminuer les risques de lipoatrophie.

Le traitement par HUMATROPE pour l'amélioration de la croissance linéaire chez l'enfant doit être administré aux patients pédiatriques dont les épiphyses ne sont pas soudées. Pour les patients dont la vitesse de croissance ne s'améliore pas d'au moins 50 % par rapport à la vitesse de croissance avant le traitement au cours de la première année de traitement, il faut envisager les points suivants :

- Le patient reçoit-il la bonne posologie (dose et fréquence) du médicament?
- Le diagnostic de trouble de croissance est-il exact?
- Le patient a-t-il une affection concomitante qui pourrait entraver la croissance (comme une hypothyroïdie, un trouble gastro-intestinal ou un trouble psychologique grave)?
- Est-ce que le patient reçoit une alimentation adéquate?
- Est-ce que le patient reçoit un médicament concomitant qui pourrait entraver la réponse à HUMATROPE (comme des glucocorticoïdes par voie générale ou des stimulants)?

S'il n'y a aucune cause sous-jacente à la réponse sous-optimale au traitement par HUMATROPE, l'ajustement de la dose ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Chez les patients pédiatriques qui présentent des troubles de croissance non liés au déficit somatotrope et qui reçoivent HUMATROPE pour améliorer la croissance linéaire, l'arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la croissance est pratiquement terminée, comme le montrent :

- une vitesse de croissance inférieure à 2 cm par an;
- un âge osseux de 14 ans ou plus chez les filles ou de 16 ans ou plus chez les garçons.

**Reconstitution et précautions particulières**

Un contenant non perforable doit être utilisé pour jeter les seringues et les aiguilles. Il faut bien informer les patients et les soignants de l'importance de se débarrasser convenablement des aiguilles et les mettre en garde contre la réutilisation des aiguilles et des seringues.

**Fioles d'HUMATROPE**

Reconstituer le contenu d'une fiole d'HUMATROPE avec 1,5 à 5 mL de diluant pour HUMATROPE. Injecter le diluant pour HUMATROPE (solution de *méta*-crésol et de glycérine) dans la fiole d'HUMATROPE en dirigeant le jet contre la paroi de verre. Après l'ajout du diluant, agiter DOUCEMENT la fiole en faisant un mouvement de rotation, jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. NE PAS SECOUER. La solution obtenue doit être limpide et sans particules. Si la solution est trouble ou si elle contient des particules, elle NE DOIT PAS être injectée.

Avant et après les injections, la membrane sur le dessus de la fiole doit être nettoyée avec de l'alcool à friction ou une autre solution antiseptique alcoolisée pour prévenir la contamination du contenu par l'insertion répétée d'aiguilles. HUMATROPE doit être administré à l'aide de seringues et d'aiguilles stériles et jetables. Les seringues doivent être suffisamment petites pour que la dose prescrite puisse être aspirée avec une certaine précision. Si l'injection intramusculaire est envisagée, l'aiguille doit être suffisamment longue (habituellement 1 pouce [2,5 cm] ou plus) pour que l'injection atteigne la couche musculaire.

En cas de sensibilité au diluant fourni, HUMATROPE en fioles peut être dissous avec de l'eau stérile pour injection, USP. Lorsque le médicament est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, USP, la solution doit être utilisée immédiatement, et la portion inutilisée doit être jetée. Bien que cela ne soit pas recommandé, la solution peut être gardée au réfrigérateur (2 à 8 °C), mais elle doit être utilisée dans les 24 heures.

**Cartouches d'HUMATROPE**
Chaque cartouche d'HUMATROPE (à utiliser avec le stylo HumatroPen®) doit être reconstituée avec le diluant dans la seringue. Pour reconstituer, fixez la cartouche à la seringue préremplie de diluant selon les instructions fournies dans la trousse de la cartouche d'HUMATROPE et injectez lentement tout le contenu de la seringue préremplie de diluant dans la cartouche. L'aiguille de la seringue de diluant dirige le jet contre la paroi de la cartouche. Après reconstitution, mélangez doucement le contenu de la cartouche en la retournant 10 fois jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. NE PAS SECOUER. La solution obtenue doit être limpide et sans particules. Si la solution est trouble ou si elle contient des particules, elle NE DOIT PAS être injectée. Si la solution est limpide, la cartouche peut maintenant être vissée au stylo HumatroPen. Les instructions complètes pour la reconstitution sont fournies dans le dépliant inclus dans l'emballage des cartouches d'HUMATROPE.

La seringue de diluant est à usage unique seulement. Jetez-la après usage dans un contenant sécuritaire (résistant à la perforation).

Les cartouches d'HUMATROPE ne doivent être utilisées qu'avec les stylos HumatroPen. Une aiguille stérile doit être utilisée pour chaque injection de somatotrophine.

Voir le livret d'instructions approprié pour connaître le mode d'emploi de chacun des stylos HumatroPen.

## SURDOSAGE

| |
|---|
| Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |

Un surdosage aigu pourrait entraîner en premier lieu une hypoglycémie, puis une hyperglycémie. Un surdosage à long terme pourrait entraîner des signes et symptômes de gigantisme ou d'acromégalie, compatibles avec les effets connus de concentrations excessives d'hormone de croissance humaine endogène (voir tableau 7 : Doses et schémas posologiques recommandés).

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Les effets présentés ci-dessous ont été démontrés avec HUMATROPE (somatotrophine) ou l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire.

**1. Croissance tissulaire**

a. *Croissance du squelette :* La somatotrophine stimule la croissance du squelette chez les patients pédiatriques déficitaires en hormone de croissance. L'augmentation mesurable de la longueur du corps/de la taille après l'administration d'HUMATROPE ou de l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire est le résultat de l'effet de l'agent sur les plaques cartilagineuses des os longs. Les concentrations sériques d'IGF-1 jouent un rôle dans la croissance du squelette. Elles sont faibles chez les patients pédiatriques déficitaires en hormone de croissance, mais augmentent pendant le traitement par HUMATROPE. Des hausses des taux sériques moyens de phosphatases alcalines ont également été observées.
b. *Croissance cellulaire :* On a établi que le nombre de cellules du muscle squelettique est moindre chez les patients pédiatriques de faible stature déficitaires en hormone de croissance endogène par comparaison aux populations pédiatriques normales. Il a été signalé que le traitement par l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire entraîne une augmentation du nombre et de la taille des cellules musculaires.

**2. Métabolisme des protéines**

La croissance linéaire est partiellement facilitée par une augmentation de la synthèse des protéines cellulaires. Une rétention azotée démontrée par une baisse de l'excrétion d'azote dans l'urine et de l'azote uréique du sérum suit l'instauration du traitement par l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire. Le traitement par HUMATROPE entraîne une baisse similaire de l'azote uréique du sérum.

**3. Métabolisme des glucides**

Les patients pédiatriques atteints d'hypopituitarisme présentent parfois une hypoglycémie à jeun qui se résorbe avec le traitement par HUMATROPE. Des doses élevées de somatotrophine peuvent modifier la tolérance au glucose. Les patientes atteintes d'un syndrome de Turner qui ne sont pas traitées présentent une incidence plus élevée d'intolérance au glucose. L'administration de somatotrophine à des adultes en bonne santé ou à des patientes atteintes d'un syndrome de Turner a entraîné une augmentation des taux sériques moyens d'insuline à jeun et après les repas bien que les valeurs moyennes soient restées dans les limites de la normale, tout comme les taux moyens de glucose à jeun et après les repas et ceux d'hémoglobine glyquée.

**4. Métabolisme des lipides**

Chez les patients ayant un déficit somatotrope, l'administration à long terme d'hormone de croissance humaine de source hypophysaire a entraîné une mobilisation des lipides, une baisse des réserves lipidiques de l'organisme et une augmentation des acides gras dans le plasma.

**5. Métabolisme des minéraux**

L'hormone de croissance humaine de source hypophysaire entraîne la rétention du sodium, du potassium et du phosphore. Une augmentation des taux sériques de phosphate inorganique a été observée chez les patients ayant un déficit somatotrope traités par HUMATROPE ou par l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire. Les taux sériques de calcium ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients traités soit par l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire, soit par HUMATROPE.

HUMATROPE stimule la croissance linéaire chez les patients pédiatriques dont le taux d'hormone de croissance endogène est insuffisant ou qui accusent un retard statural en raison du syndrome de Turner, dont la petite taille est idiopathique, qui ont un déficit du gène SHOX ou qui sont nés petits pour leur âge gestationnel et n'ont pas rattrapé leur retard de croissance. L'administration d'HUMATROPE à des patients pédiatriques ayant un déficit somatotrope ou à des patientes ayant le syndrome de Turner entraîne des augmentations de la vitesse de croissance et de la concentration d'IGF-1 similaires à celles observées pendant le traitement par l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire.

Au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo, l'administration du traitement substitutif à des adultes ayant un déficit somatotrope a donné lieu à une normalisation des taux de C-HDL ainsi qu'à une amélioration de la composition corporelle et de la qualité de vie liée à la santé pour ce qui est de la mobilité et de l'isolement social. De plus, la capacité à faire de l'exercice a été supérieure à celle observée avec le placebo.

**Pharmacocinétique**

Les études *in vitro*, précliniques et cliniques, ont établi qu'HUMATROPE a un effet thérapeutique équivalant à celui de l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire et des caractéristiques pharmacocinétiques équivalentes chez les adultes en bonne santé.

**Absorption :** HUMATROPE a été étudié chez des volontaires adultes après une administration intramusculaire, sous-cutanée et intraveineuse. La biodisponibilité absolue de la somatotrophine après une administration sous-cutanée et intramusculaire est de 75 % et 63 %, respectivement.

**Distribution :** Le volume de distribution de la somatotrophine après une injection intraveineuse est d'environ 0,07 L/kg.

**Métabolisme :** Aucune étude approfondie sur le métabolisme n'a été menée. Le catabolisme classique des protéines dans le foie et les reins intervient dans le devenir métabolique de la somatotrophine. Au moins une partie des produits de dégradation de la somatotrophine par les cellules rénales retourne dans la circulation générale. Chez des volontaires sains, la clairance moyenne est de 0,14 L/h/kg. La demi-vie moyenne de la somatotrophine administrée par voie intraveineuse est de 0,36 heure, alors qu'elle est plutôt de 3,8 et de 4,9 heures lorsque la somatotrophine est administrée par voie sous-cutanée et intramusculaire, respectivement. La plus longue demi-vie observée après l'administration par voie sous-cutanée et intramusculaire est due à une plus lente absorption de la somatotrophine au site d'injection.

**Élimination :** L'excrétion urinaire d'HUMATROPE inchangé n'a pas été mesurée. De petites quantités de somatotrophine ont été décelées dans l'urine de patients pédiatriques après un traitement substitutif.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

**Avant reconstitution :** Les fioles et les cartouches d'HUMATROPE (somatotrophine) pour emploi avec le stylo HumatroPen ainsi que le diluant pour HUMATROPE sont stables quand ils sont conservés au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Éviter de congeler le diluant pour HUMATROPE. Les dates de péremption sont indiquées sur les étiquettes.

**Après reconstitution :** Quand elles sont reconstituées avec le diluant fourni et conservées entre 2 et 8 °C :

- Les fioles d'HUMATROPE sont stables pour une période allant jusqu'à 21 jours.
- Les cartouches d'HUMATROPE pour emploi avec le stylo HumatroPen sont stables pour une période allant jusqu'à 28 jours.
- Il faut éviter de congeler les fioles et les cartouches d'HUMATROPE reconstituées.

Si les fioles d'HUMATROPE sont reconstituées avec de l'eau stérile pour injection, USP, elles doivent être utilisées immédiatement après la reconstitution. Bien que cela ne soit pas recommandé, la solution peut être gardée au réfrigérateur (2 à 8 °C), mais elle doit être utilisée dans les 24 heures. Jeter toute portion inutilisée.

**Lumière :** Conserver à l'abri de la lumière.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HUMATROPE (somatotrophine) est une poudre lyophilisée stérile, blanche, d'hormone de croissance humaine recombinée (rhGH) hautement purifiée. Ce produit est conçu pour l'administration sous-cutanée ou intramusculaire après reconstitution avec le diluant fourni. HUMATROPE est offert en fioles et en cartouches (tableau 8).

### Fioles d'HUMATROPE

Les fioles d'HUMATROPE contiennent 5 mg de somatotrophine pour injection, du mannitol, de la glycine et du phosphate de sodium dibasique. De l'acide phosphorique ou de l'hydroxyde de sodium ont pu être ajoutés pour ajuster le pH.

Les fioles d'HUMATROPE sont offertes en emballage combiné avec une fiole de diluant. Le diluant pour HUMATROPE renferme de l'eau pour injection, 1,7 % de glycérine et 0,3 % de *méta*-crésol comme agent de conservation. À une concentration de 2 mg d'HUMATROPE par mL de diluant, l'ajout de 1,7 % de glycérine rend le produit reconstitué pratiquement isotonique. Les solutions reconstituées ont un pH d'environ 7,5.

### Cartouches d'HUMATROPE

Les cartouches d'HUMATROPE (à utiliser avec le stylo HumatroPen) contiennent 6 mg, 12 mg ou 24 mg de somatotrophine pour injection. Elles contiennent également du mannitol, de la glycine et du phosphate de sodium dibasique. De l'acide phosphorique ou de l'hydroxyde de sodium ont pu être ajoutés au moment de la fabrication pour ajuster le pH.

Les cartouches sont offertes en emballage combiné avec une seringue contenant 3,15 mL de diluant. Le diluant pour les cartouches de 6 mg renferme de l'eau pour injection, 0,3 % de *méta*-crésol comme agent de conservation et 1,7 % de glycérine. Le diluant pour les cartouches de 12 mg et de 24 mg renferme de l'eau pour injection, 0,3 % de *méta*-crésol et 0,29 % de glycérine. La glycérine est ajoutée au diluant pour modifier la pression osmotique effective des solutions reconstituées. Les solutions reconstituées ont un pH d'environ 7,5.

**Tableau 8**
**Présentation et conditionnement d'HUMATROPE**

| Présentation | Emballages combinés | |
|---|---|---|
| | HUMATROPE | Diluant |
| Fiole | 5 mg | 5 mL |
| Cartouche<br>(à utiliser avec le stylo HumatroPen*) | 6 mg<br>12 mg<br>24 mg | 3,15 mL |

* Les dispositifs d'injection HumatroPen sont offerts séparément avec leur manuel d'utilisation respectif.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance médicamenteuse**
La somatotrophine (hormone de croissance humaine recombinée [rhGH]) est une hormone polypeptidique issue d'ADN recombiné. La somatotrophine contient 191 résidus d'acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 22 125 daltons. La séquence d'acides aminés est identique à celle observée dans l'hormone de croissance humaine de source hypophysaire. La somatotrophine est synthétisée dans une souche d'*E. coli* modifiée par l'addition du gène pour la production de somatotrophine.

| | |
|---|---|
| Dénomination commune : | somatotrophine |
| Nom usuel : | hormone de croissance humaine recombinée (rhGH) |
| Formule moléculaire : | 191 résidus d'acides aminés |
| Masse moléculaire : | ~22 125 daltons |
| Structure : | hormone de croissance humaine (figure 1) |

**Caractéristiques du produit**
HUMATROPE (somatotrophine) est une poudre lyophilisée stérile, blanche, de somatotrophine hautement purifiée. Ce produit est conçu pour l'administration sous-cutanée ou intramusculaire après reconstitution avec le diluant fourni.

## ESSAIS CLINIQUES

**Effet du traitement par HUMATROPE chez les enfants ayant un déficit somatotrope**
Les études cliniques réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la somatotrophine (HUMATROPE) chez des patients pédiatriques ayant un déficit somatotrope étaient multinationales et ouvertes. Elles regroupaient 239 patients répartis en trois groupes : patients américains et canadiens n'ayant jamais reçu de traitement (n = 158), patients non nord-américains n'ayant jamais été traités (n = 29) et patients ayant déjà été traités par une hormone de croissance (n = 52). Chaque patient était son propre témoin pour ce qui est de la vitesse de croissance staturale avant et après le traitement. Les patients ont reçu 0,18 mg/kg/semaine d'HUMATROPE par injections sous-cutanées ou intramusculaires, de 3 à 7 fois par semaine.

Dans les trois groupes, une élévation significative ($p < 0,001$) du taux de croissance a été

observée à 1, 3 et 6 mois par rapport au taux de croissance avant le traitement. Les données sur l'accélération de la croissance staturale de la période précédant le traitement à la dernière visite du patient figurent dans le tableau 9.

**Tableau 9**
**Taux de croissance moyen (cm/an) au début de l'étude (avant le traitement) et à la dernière visite**

| | Âge moyen au début de l'étude (ans) | Vitesse de croissance staturale moyenne (cm/année) | |
|---|---|---|---|
| | | Avant le traitement | Dernière visite |
| Patients américains et canadiens n'ayant jamais été traités (n = 158) | 8,3 | 3,51 | 10,27 |
| Patients non nord-américains n'ayant jamais été traités (n = 29) | 8,8 | 3,79 | 9,05 |
| Patients ayant déjà été traités (n = 52) | 12,3 | 3,34 | 8,74 |

**Effet du traitement par HUMATROPE chez les adultes ayant un déficit somatotrope**
Deux essais multicentriques sur le déficit somatotrope acquis à l'âge adulte (n = 98) et deux essais sur le déficit somatotrope acquis à l'enfance (n = 67) ont été menés pour évaluer les effets de l'hormonothérapie substitutive par HUMATROPE. Les principales mesures de l'efficacité étaient la composition corporelle (masses maigre et adipeuse), les paramètres lipidiques et le *Nottingham Health Profile*, un questionnaire général sur la qualité de vie liée à la santé. Ces 4 essais comportaient tous une phase de 6 mois à répartition aléatoire menée à l'insu et contrôlée par placebo, suivie d'une phase de 12 mois en mode ouvert. Les doses d'HUMATROPE étaient les mêmes dans les quatre essais : 1 mois de traitement à 0,00625 mg/kg/jour, suivi de la dose d'entretien suggérée de 0,0125 mg/kg/jour. Le déficit acquis à l'âge adulte se distinguait de celui acquis à l'enfance par le diagnostic (maladie hypophysaire organique vs idiopathique), la masse corporelle (moyenne vs petite par rapport à la taille et au poids moyens) et l'âge moyen (44 ans vs 29 ans). La masse maigre était mesurée par l'analyse de l'impédance bioélectrique et confirmée par potassium 40. La masse adipeuse était déterminée par l'analyse de l'impédance bioélectrique et l'épaisseur totale des plis cutanés. Les sous-fractions sériques de lipides ont été calculées au laboratoire central selon la méthode conventionnelle.

Une augmentation de la masse maigre (2,59 kg vs 0,22 kg, $p < 0,001$) et une baisse du pourcentage d'adiposité (-3,60 % vs 0,19 %, $p < 0,001$), toutes deux statistiquement significatives,ont été observées chez les sujets traités par HUMATROPE du groupe du déficit somatotrope acquis à l'âge adulte comparativement aux patients du groupe placebo. Des résultats semblables ont été notés chez les patients ayant un déficit somatotrope acquis à l'enfance. Les changements significatifs de la masse maigre chez l'adulte et l'enfant et ceux de la masse adipeuse chez l'enfant se sont maintenus pendant les 18 mois de traitement. Une baisse de courte durée (3 premiers mois) du taux de cholestérol total a été observée, bien que les changements ne se soient pas maintenus. Les faibles taux de C-HDL observés au début de l'étude (31,0 mg/dL [0,803 mM] pour le déficit somatotrope acquis à l'âge adulte et de 33,9 mg/dL [0,878 mM] pour celui acquis à l'enfance) se sont toutefois normalisés à la fin des 18 mois de traitement (une variation de 13,7 mg/dL [0,354 mM] pour le déficit somatotrope acquis à l'âge adulte et de

11,1 mg/dL [0,287 mM] pour celui acquis à l'enfance, $p < 0,001$ pour la variation au sein d'un même groupe). Par rapport au placebo, le traitement par HUMATROPE chez les patients ayant un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte a entraîné une amélioration significative pour 2 des 6 éléments du *Nottingham Health Profile*, soit la mobilité physique et l'isolement social (tableau 10). Les résultats du *Nottingham Health Profile* ne se sont pas améliorés chez les patients ayant un déficit somatotrope acquis à l'enfance.

**Tableau 10**
**Modifications[a] des résultats[b] du *Nottingham Health Profile* chez les sujets ayant un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte**

| Élément évalué | Placebo (6 mois) | Traitement par HUMATROPE (6 mois) | Signification |
|---|---|---|---|
| Degré d'énergie | -11,4 | -15,5 | NS |
| Mobilité physique | -3,1 | -10,5 | $p < 0,01$ |
| Isolement social | 0,5 | -4,7 | $p < 0,01$ |
| Réactions émotionnelles | -4,5 | -5,4 | NS |
| Sommeil | -6,4 | -3,7 | NS |
| Douleur | -2,8 | -2,9 | NS |

[a] L'amélioration est représentée par un résultat négatif.
[b] Afin de tenir compte des nombreuses analyses, des méthodes statistiques adéquates ont été utilisées; le seuil de signification requis était de 0,01.
NS = non significatif.

**Effet du traitement par HUMATROPE chez les patientes atteintes du syndrome de Turner**
Un essai ouvert, multicentrique, à long terme avec répartition aléatoire et contrôlé en parallèle ainsi qu'un essai à long terme avec répartition aléatoire sur la relation dose-effet ont été menés pour évaluer l'efficacité d'HUMATROPE dans le traitement des patientes présentant un retard statural en raison du syndrome de Turner.

Dans l'essai à répartition aléatoire GDCT (un essai comparant en parallèle des patientes traitées par HUMATROPE à des patientes non traitées par la somatotrophine), les patientes traitées par HUMATROPE qui ont reçu une dose de 0,3 mg/kg/semaine administrée 6 fois par semaine à partir d'un âge moyen de 11,7 ans et pendant une durée moyenne de 4,7 ans ont atteint une taille moyenne presque finale de 146,0 ± 6,2 cm (n = 27, moyenne ± ET) par rapport à 142,1 ± 4,8 cm (n = 19) pour le groupe témoin. L'analyse de la covariance* a révélé qu'HUMATROPE permettait une augmentation moyenne de la taille de 5,4 cm ($p = 0,001$).

Dans l'essai GDCI mené à l'insu avec répartition aléatoire sur la relation dose-effet, les patientes traitées chaque semaine par HUMATROPE à raison de 0,27 mg/kg ou de 0,36 mg/kg, 3 ou 6 fois par semaine, à partir d'un âge moyen de 11,1 ans et pendant une durée moyenne de 5,3 ans ont atteint une taille moyenne presque finale de 148,7 ± 6,5 cm (n = 31). Comparativement aux données antérieures, l'augmentation moyenne de la taille chez l'adulte était d'environ 5 cm.

* L'analyse de la covariance inclut des ajustements de la taille initiale d'après l'âge et la taille moyenne des parents.

Les données des essais sur l'efficacité d'HUMATROPE chez les patientes atteintes du syndrome de Turner sont présentées dans le tableau 11.

**Tableau 11**
**Résumé des données sur l'efficacité**

| Essai/ groupe | Plan de l'essai[a] | Nombre de patients traités par HUMATROPE à la taille adulte | Âge du groupe HUMATROPE (ans)[b] | Âge du groupe estrogènes (ans)[b] | Durée du traitement par HUMATROPE (ans) | Augmentation de la taille chez l'adulte (cm)[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GDCT | ECR | 27 | 11,7 | 13 | 4,7 | 5,4 |
| GDCI | ERD | 31 | 11,1 | 8-13,5 | 5,3 | ~5 [d] |

[a] ECR = essai contrôlé à répartition aléatoire; ERD = essai à répartition aléatoire sur la relation dose-effet.
[b] Âge moyen au début du traitement.
[c] Analyse de la covariance par rapport aux témoins.
[d] Par rapport aux données antérieures.

**Effet du traitement par HUMATROPE chez les patients pédiatriques ayant une petite taille idiopathique**
Deux essais multicentriques à répartition aléatoire sur la relation dose-effet, un contrôlé par placebo et un ouvert, ont été menés auprès d'enfants ayant une petite taille idiopathique. Le diagnostic de petite taille idiopathique a été posé une fois que le déficit somatotrope ainsi que les autres causes connues de petite taille avaient été exclus. Des données d'innocuité et d'efficacité limitées existent pour les enfants de moins de 7 ans.

L'essai contrôlé par placebo comprenait 71 enfants (55 garçons, 16 filles) de 9 à 15 ans (âge moyen : 12,38 ± 1,51 ans) de petite taille dont 68 ont reçu le médicament à l'étude. Au départ, les patients étaient principalement en prépuberté ou au début de la puberté (stades I [45,1 %]) et II [46,5 %] de Tanner).

Dans cet essai à double insu, les patients recevaient des injections sous-cutanées d'HUMATROPE à raison de 0,222 mg/kg/semaine ou de placebo. Le médicament à l'étude a été administré en doses fractionnées 3 fois par semaine jusqu'à ce que la vitesse de croissance diminue à ≤ 1,5 cm/an (« taille finale »). Les mesures de la taille finale étaient disponibles pour 33 sujets (22 du groupe HUMATROPE, 11 du groupe placebo).

Après une durée moyenne de traitement de 4,4 années, le groupe traité par l'hormone de croissance avait atteint une taille finale moyenne supérieure de 0,51 score d'écart type (SET) à celle du groupe placebo (ANCOVA : -1,8 SET pour l'hormone de croissance vs -2,3 SET pour le placebo, $p = 0,017$); cette différence se traduit par environ 3,7 cm (plage de 2,8 à 5 cm; voir tableau 12). L'augmentation de la taille pendant la durée de l'étude et le SET de la taille finale moins le SET de la taille prévue au départ étaient aussi significativement supérieurs dans le groupe HUMATROPE par rapport au groupe placebo (tableaux 12 et 13). De plus, le nombre de patients ayant atteint une taille finale supérieure au 5$^{e}$ percentile des normes de la population générale pour l'âge et le sexe était significativement supérieur dans le groupe HUMATROPE par rapport au groupe placebo (41 % vs 0 %, $p < 0,05$). Il en allait de même pour le nombre de patients dont la taille avait augmenté d'au moins 1 SET pendant la durée de l'étude (50 % vs 0 %, $p < 0,05$).

**Tableau 12**
**Caractéristiques de la taille au départ et effet d'HUMATROPE sur la taille finale[a]**

| | HUMATROPE (n = 22) Moyenne (ET) | Placebo (n = 11) Moyenne (ET) | Effet du traitement Moyenne (IC à 95 %) | Valeur *p* |
|---|---|---|---|---|
| **SET de la taille au départ** | -2,7 (0,6) | -2,75 (0,6) | SO | 0,77 |
| **SET de la TPD** | -2,1 (0,7) | -2,3 (0,8) | SO | 0,53 |
| **SET de la taille finale[b]** | -1,8 (0,8) | -2,3 (0,6) | 0,51 (0,10, 0,92) | 0,017 |
| **SET de la TF - SET de la taille au départ** | 0,9 (0,7) | 0,4 (0,2) | 0,51 (0,04, 0,97) | 0,034 |
| **SET de la TF - SET de la TPD** | 0,3 (0,6) | -0,1 (0,6) | 0,46 (0,02, 0,89) | 0,43 |

[a] Pour la population ayant atteint la taille finale.
[b] Une comparaison entre groupes a été effectuée utilisant une analyse de covariance avec le SET de la TPD comme covariable. L'effet du traitement est exprimé par une moyenne des moindres carrés (IC à 95 %). Un patient traité par placebo n'a pas été inclus dans l'analyse, car sa radiographie indiquant l'âge osseux au départ n'était pas disponible.
ET = écart type; IC = intervalle de confiance; SET = score d'écart type; SO = sans objet; TF = taille finale; TPD = taille prévue au départ.

L'étude sur la relation dose-effet portait sur 239 patients pédiatriques (158 garçons, 81 filles) âgés de 5 à 15 ans (âge moyen de 9,8 ± 2,3 ans). Les caractéristiques moyennes au départ comprenaient un SET de la taille de -3,21 (± 0,70), un SET de la taille adulte prévue de -2,63 (± 1,08), et un SET de la vitesse de croissance de -1,09 (± 1,15). Tous les patients sauf 3 étaient au stade I de Tanner (prépuberté). Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des 3 groupes de traitement par HUMATROPE suivants : 0,24 mg/kg/semaine; 0,24 mg/kg/semaine pendant 1 an suivi de 0,37 mg/kg/semaine; et 0,37 mg/kg/semaine.

L'hypothèse principale de cette étude était que le traitement par HUMATROPE augmenterait la vitesse de croissance au cours des 2 premières années de traitement de façon dose-dépendante. En outre, après avoir terminé la phase initiale de 2 ans sur la relation dose-effet de l'étude, 50 patients ont été suivis jusqu'à l'atteinte de la taille finale.

Les patients recevant 0,37 mg/kg/semaine avaient une augmentation significativement supérieure de la vitesse de croissance moyenne après 2 ans de traitement par rapport aux patients recevant 0,24 mg/kg/semaine (4,04 vs 3,27 cm/an, $p = 0,003$). La différence moyenne entre la taille finale et la taille prévue au départ était de 7,2 cm pour les patients recevant 0,37 mg/kg/semaine et de 5,4 cm pour ceux recevant 0,24 mg/kg/semaine (tableau 13). Bien que la taille d'aucun des patients des différents groupes (différentes doses) n'ait été supérieure au 5$^{e}$ percentile au départ, 82 % des patients recevant 0,37 mg/kg/semaine et 47 % de ceux recevant 0,24 mg/kg/semaine ont atteint une taille finale au-dessus du 5$^{e}$ percentile des normes de taille de la population générale ($p$ = NS).

**Tableau 13**
**Taille finale moins la taille prévue au départ : Essais sur la petite taille idiopathique**

| | Essai contrôlé par placebo avec administration de la dose 3 fois par semaine | | Essai sur la relation dose-effet avec administration de la dose 6 fois par semaine | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (n = 10)** | **HUMATROPE 0,22 mg/kg* (n = 22)** | **HUMATROPE 0,24 mg/kg* (n = 13)** | **HUMATROPE 0,24/0,37 mg/kg* (n = 13)** | **HUMATROPE 0,37 mg/kg* (n = 13)** |
| **TF - TP au départ Moyenne en cm (IC à 95 %)** | -0,7 (3,6, 2,3) | +2,2 (0,4, 3,9) | +5,4 (2,8, 7,9) | +6,7 (4,1, 9,2) | +7,2 (4,6, 9,8) |

IC = intervalle de confiance; TF = taille finale; TP = taille prévue.
* Dose hebdomadaire totale.

**Effet du traitement par HUMATROPE chez les patients ayant un déficit du gène SHOX**
Le déficit du gène SHOX peut être dû à la suppression d'une copie du gène SHOX (*short stature homeobox-containing gene*) ou à une mutation dans ou hors d'une copie du gène SHOX qui altère la production ou la fonction de la protéine SHOX. Le gène SHOX est situé dans la région pseudoautosomique du chromosome X. Une haploinsuffisance du gène SHOX cause une petite taille analogue à celle observée chez les patientes atteintes du syndrome de Turner, puisqu'il manque aussi à celles-ci une copie du gène SHOX, du fait de l'absence du second chromosome sexuel ou de l'altération de la structure de ce dernier.

Une étude contrôlée, ouverte, à répartition aléatoire et à 3 volets a été menée durant 2 ans afin d'évaluer l'efficacité d'HUMATROPE dans le traitement de la petite taille chez les enfants ayant un déficit du gène SHOX sans déficit somatotrope. Au total, 52 patients (24 garçons, 28 filles) ayant un déficit du gène SHOX âgés de 3,0 à 12,3 ans ont été répartis au hasard dans l'un des groupes suivants : groupe HUMATROPE (27 patients; âge moyen : 7,3 ± 2,1 ans) ou un groupe témoin ne recevant pas de traitement (25 patients; âge moyen : 7,5 ± 2,7 ans). Afin de déterminer la comparabilité des effets du traitement entre les patients ayant un déficit du gène SHOX et les patientes atteintes du syndrome de Turner, le troisième groupe consistait en 26 patientes atteintes du syndrome de Turner âgées de 4,5 à 11,8 ans (âge moyen : 7,5 ± 1,9 ans) et traitées par HUMATROPE. Tous les patients étaient prépubères au moment de l'admission à l'étude. Les patients des groupes HUMATROPE recevaient des injections sous-cutanées quotidiennes de 0,05 mg/kg. Les patients du groupe ne recevant pas de traitement n'avaient pas d'injections.

Chez les patients ayant un déficit du gène SHOX traités par HUMATROPE, la vitesse de croissance au cours de la première année était significativement supérieure à celle des patients n'ayant pas reçu de traitement (8,7 cm/an vs 5,2 cm/an, $p < 0,001$, analyse principale de l'efficacité) et elle était semblable à la vitesse de croissance au cours de la première année chez les patientes atteintes du syndrome de Turner traitées par HUMATROPE (8,7 cm/an vs 8,9 cm/an; différence moyenne de 0,5 cm/an par la méthode des moindres carrés [IC : -1,3 à 0,7]). De plus, la vitesse de croissance au cours de la deuxième année ainsi que les gains de taille au cours de la première et de la deuxième années étaient significativement supérieurs chez les patients traités par HUMATROPE par rapport aux patients n'ayant pas reçu de traitement (tableau 12).

À la fin de la deuxième année d'étude, 41 % des patients traités par HUMATROPE ayant un déficit du gène SHOX et 31 % des patientes atteintes du syndrome de Turner ont atteint une

taille dans la plage des valeurs normales pour l'âge et le sexe (> -2,0 SET).

**Tableau 14**
**Résumé des résultats liés à l'efficacité chez les patients ayant un déficit du gène SHOX ou un syndrome de Turner**

| | Déficit du gène SHOX | | | Syndrome de Turner |
|---|---|---|---|---|
| | Non traités (n = 24) | HUMATROPE (n = 27) | Différence entre les traitements[a] Moyenne (IC à 95 %) | HUMATROPE (n = 26) |
| **Vitesse de croissance (cm/an)** | | | | |
| Première année | | | | |
| Moyenne (ET) | 5,2 (1,1) | 8,7 (1,6)[b] | +3,5 (2,8, 4,2) | 8,9 (2,0) |
| Deuxième année | | | | |
| Moyenne (ET) | 5,4 (1,2) | 7,3 (1,1)[b] | +2,0 (1,3, 2,6) | 7,0 (1,1) |
| **Différence de taille (cm)** | | | | |
| Du début de l'étude à 1 an | | | | |
| Moyenne (ET) | +5,4 (1,2) | +9,1 (1,5)[b] | +3,7 (2,9, 4,5) | +8,9 (1,9) |
| Du début de l'étude à 2 ans | | | | |
| Moyenne (ET) | +10,5 (1,9) | +16,4 (2,0)[b] | +5,8 (4,6, 7,1) | +15,7 (2,7) |
| **SET de la différence de taille** | | | | |
| Du début de l'étude à 1 an | | | | |
| Moyenne (ET) | +0,1 (0,5) | +0,7 (0,5)[b] | +0,5 (0,3, 0,8) | +0,8 (0,5) |
| Du début de l'étude à 2 ans | | | | |
| Moyenne (ET) | +0,2 (0,5) | +1,2 (0,7)[b] | +1,0 (0,7, 1,3) | +1,2 (0,7) |
| **Patients dont le SET de la taille est > -2,0 à 2 ans** | 1 (4 %) | 11 (41 %)[c] | | 8 (31 %) |

[a] Valeurs positives en faveur d'HUMATROPE.
[b] Significativement différente d'un point de vue statistique des patients non traités avec une valeur $p < 0,001$.
[c] Significativement différente d'un point de vue statistique des patients non traités avec une valeur $p < 0,05$.

**Effets d'HUMATROPE chez les patients pédiatriques nés petits pour l'âge gestationnel**
Des données de 2 études cliniques (l'une à répartition aléatoire et l'autre comportant un seul volet) et de 1 étude d'observation ont démontré l'efficacité du traitement d'un retard de croissance par HUMATROPE chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Le principal objectif de l'étude GDGB était de démontrer que l'augmentation par rapport au départ du SET de la taille après 1 an de traitement serait similaire, qu'HUMATROPE soit administré selon un schéma à dose ajustée individuellement (DAI) ou selon un schéma à dose élevée fixe (DEF). Ont été inclus dans cette étude européenne ouverte et multicentrique de 2 ans 193 enfants prépubères sans déficit somatotrope dont l'âge chronologique moyen était de 6,8 ± 2,4 ans (plage d'âge de 3,0 à 12,3 ans). Les critères additionnels d'inclusion à l'étude comprenaient un poids à la naissance < 10$^{e}$ percentile ou un SET de la longueur à la naissance < -2,0 pour l'âge gestationnel et un SET de la taille ≤ -3,0 pour l'âge chronologique. Les critères d'exclusion comprenaient certains syndromes (p. ex., le syndrome de Turner), des maladies chroniques (p. ex., le diabète sucré) et une tumeur évolutive.

L'étude 0908 était ouverte, multicentrique, à volet unique et a été menée en France auprès de 35 enfants prépubères sans déficit somatotrope traités par HUMATROPE à raison de 0,067 mg/kg/jour (0,47 mg/kg/semaine) pendant 2 ans. Au début de l'étude, l'âge chronologique moyen de ces enfants était de 9,3 ± 0,9 ans (plage d'âge de 6,7 à 10,8 ans). Les critères

additionnels d'inclusion comprenaient un SET de la longueur à la naissance < -2,0 ou < 3$^{e}$ percentile pour l'âge gestationnel et un SET de la taille < -2,0 pour l'âge chronologique. Les critères d'exclusion comprenaient certains syndromes (p. ex., le syndrome de Turner), des maladies chroniques (p. ex., le diabète sucré) et toute maladie évolutive.

Des données supplémentaires sur l'innocuité ont été obtenues auprès de 379 enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel et qui ont été suivis dans le cadre d'une étude d'observation (étude GDFC); ces enfants ont reçu une dose d'HUMATROPE moyenne de 0,041 mg/kg/jour (dose maximale : 0,084 mg/kg/jour) pendant 3,0 ans, en moyenne.

**Tableau 15**
**Résumé des données démographiques pour les études cliniques menées auprès d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel**

| N$^{o}$ de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude (N = nombre) | Moyenne d'âge (plage) | Sexe |
|---|---|---|---|---|---|
| B9R-EW-GDGB | Étude de non-infériorité de phase 3b, ouverte, multicentrique, à répartition aléatoire et à 2 groupes de traitement; schéma DAI comparé au schéma DEF | DEF :<br>0,067 mg/kg/jour pendant 2 ans;<br>DAI :<br>0,035 mg/kg/jour pendant 3 mois, dose portée à 0,067 mg/kg/jour si l'augmentation du SET de la taille prédite ou avérée après 1 an était < 0,75;<br>administration SC quotidienne | 200 patients admis;<br>193 ont reçu au moins 1 dose;<br>175 ont participé pendant les 2 années de l'étude | 6,8 ans (3,0-12,3) | M : 102<br>F : 91 |
| B9R-FP-0908 | Étude de phase 3b, ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire | 0,47 mg/kg/semaine;<br>administration SC quotidienne<br>Période de traitement initiale : 2 ans, suivie de 2 ans d'observation sans traitement | 35 patients admis,<br>18 ont terminé l'étude | 9,3 ans (6,7-10,8) | M : 24<br>F : 11 |
| B9R-EW-GDFC* | Étude d'observation de phase 4 ouverte, multicentrique, post-commercialisation | Schéma posologique et durée du traitement à la discrétion du chercheur (dose moyenne de 0,29 mg/kg/semaine); administration SC quotidienne, en général<br><br>Durée moyenne du traitement : 2,3 ans (plage : 0,1 à 15,4) | 429 patients admis,<br>379 patients n'avaient jamais été traités et avaient été soumis à au moins 1 visite après le début de l'étude | 8,4 ans (0,1-16,0) | M : 240<br>F : 189 |

DAI = dose ajustée individuellement (0,035 à 0,067 mg/kg/jour); DEF = dose élevée fixe (0,067 mg/kg/jour); SC = sous-cutanée; SET = score d'écart type.
* Étude en cours; données obtenues en 2009.

L'étude 0908 a montré que, après 2 ans de traitement par HUMATROPE, le SET de la taille est passé d'une valeur de départ de -2,7 ± 0,5 à -1,5 ± 0,6, en moyenne.

Le principal objectif de l'étude GDGB était de démontrer qu'HUMATROPE, administré selon un schéma posologique à dose ajustée individuellement (DAI), entraînerait, après 1 an, une augmentation du SET de la taille non inférieure à celle obtenue avec un schéma à dose élevée fixe (DEF). La marge de non-infériorité était d'un SET de 0,5, c'est-à-dire que l'augmentation de

la taille chez les enfants du groupe DAI serait considérée comme non inférieure si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %, pour ce qui est de la différence moyenne entre les groupes (DAI - DEF), était supérieure au SET de la taille de -0,5. Dans le cadre de cette étude ouverte, 193 enfants de 6,8 ± 2,4 ans en moyenne (plage : 3 à 12 ans) ont été répartis au hasard pour recevoir soit une dose fixe (0,067 mg/kg/jour [67 µg/kg/jour], équivalant à 0,47 mg/kg/semaine), soit une DAI, et ils ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude. La dose initiale d'HUMATROPE pour le groupe DAI était de 0,035 mg/kg/jour (35 µg/kg/jour), équivalant à 0,25 mg/kg/semaine. La dose a été augmentée à 0,067 mg/kg/jour chez les patients dont l'augmentation de la taille prévue après 1 an atteignait, après 3 mois, un SET de la taille < 0,75 (n = 40), ou dont l'augmentation de la taille avérée après 1 an atteignait un SET de la taille < 0,75 (n = 11). Les patients dont la dose avait été augmentée après 3 mois avaient environ 2 ans de plus au début de l'étude que les patients dont la dose plus faible avait été maintenue; comparativement à celle des garçons, la dose d'une proportion plus importante de filles a été augmentée (58 % vs 43 %). Les données sur l'efficacité du médicament après 1 an, disponibles pour 179 patients (DEF, n = 93; DAI, n = 86), ont démontré que le schéma DAI était statistiquement non inférieur au schéma DEF. Même si dans le groupe DAI l'augmentation moyenne de la taille après 1 an était statistiquement inférieure à l'augmentation observée dans le groupe DEF, l'étude a tout de même atteint son principal objectif en démontrant que l'augmentation du SET de la taille dans le groupe DAI, par rapport aux valeurs initiales, était similaire sur le plan clinique (non inférieure) à celle du groupe DEF (différence moyenne entre les groupes = -0,3 SET [IC à 95 % : SET de -0,4, -0,2]). En moyenne, les changements au SET de la taille survenus depuis le début jusqu'à la fin de l'étude de 2 ans étaient d'un SET de 1,4 et de 1,6 dans les groupes DAI et DEF, respectivement.

Les résultats portant sur l'efficacité tirés de cette étude sont résumés au tableau 16.

**Tableau 16**
**Résultats de l'étude GDGB sur le SET de la taille et les variations du SET de la taille entre le début de l'étude et 1 an et 2 ans après le traitement par HUMATROPE chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance**

| | Groupe DAI<br>Dose initiale de<br>0,035 mg/kg/jour<br>Moyenne (ET) | Groupe DEF<br>0,067 mg/kg/jour<br>Moyenne (ET) | Différence entre les groupes<br>DAI et DEF[a] |
|---|---|---|---|
| Début de l'étude | (n = 86)<br>-3,9 (0,6) | (n = 93)<br>-3,9 (0,7) | -0,0 ± 0,1<br>(-0,2, 0,2)<br>Valeur *p* = 0,95 |
| 1 an<br>SET de la taille<br>Changements depuis le début | (n = 86)[b,c]<br>-3,0 (0,7)<br>0,9 (0,4) | (n = 93)[b]<br>-2,7 (0,7)<br>1,1 (0,4) | -0,3 ± 0,1<br>(-0,4, -0,2)<br>Valeur *p* < 0,001 |
| 2 ans<br>SET de la taille<br>Changements depuis le début | (n = 82)[b,d]<br>-2,5 (0,8)<br>1,4 (0,5) | (n = 88)[b]<br>-2,2 (0,7)<br>1,6 (0,5) | -0,3 ± 0,1<br>(-0,4, -0,1)<br>Valeur *p* = 0,003 |

DAI = dose ajustée individuellement; DEF = dose élevée fixe; ET = écart type ; SET = score d'écart type.
[a] Différence des moindres carrés ± erreur type et intervalle de confiance à 95 % d'après le modèle ANCOVA; effets fixes : traitement et sexe; covariables : SET de la taille au début de l'étude, âge chronologique au début de l'étude, âge osseux au début de l'étude et SET de la taille cible moyenne des parents.
[b] Seuls les enfants pour qui on a obtenu les mesures de la taille étaient inclus dans les analyses à 1 an et à 2 ans.
[c] Dose initiale : 0,035 mg/kg/jour, portée après 3 mois à 0,067 mg/kg/jour chez 40 patients.
[d] Posologie augmentée chez 11 patients de plus après 12 mois de traitement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Il a été démontré que la somatotrophine (hormone de croissance humaine biosynthétique issue d'ADN recombiné) favorise la croissance du squelette et des tissus mous, et influence le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. La somatotrophine influence le transport intestinal du calcium en modifiant le métabolisme de la vitamine D et a un effet anabolique sur le métabolisme des os. Chez les rongeurs, la somatotrophine a un effet positif sur le processus de cicatrisation des lésions provoquées par voie chirurgicale sur toute l'épaisseur du derme ainsi que sur les brûlures provoquées par la chaleur qui atteignent toute l'épaisseur du derme. Des études menées avec la somatotrophine ont établi que les activités biologiques de l'hormone de croissance humaine issue d'ADN recombiné sont identiques à celles de l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire.

Lorsqu'une hypophysectomie est pratiquée chez un rat en période de croissance, il y a arrêt du gain de poids et de taille. L'activité et la puissance biologique de toutes les préparations de somatotrophine ont été déterminées lors d'un essai de 10 jours mené sur des rats ayant subi une hypophysectomie, dans le but de mesurer l'augmentation de la largeur du cartilage du tibia proximal et le gain pondéral. La somatotrophine (6,25 mg/rat/jour pendant 7 jours) administrée par voie sous-cutanée a entraîné des augmentations de la synthèse des protéines en général et du collagène au niveau de la peau. Bien que la synthèse du collagène ait été augmentée de façon significative, la teneur en collagène s'est trouvée réduite, et le pourcentage du collagène total identifié comme étant du collagène de type III a été réduit de façon significative chez les rats traités par la somatotrophine.

L'administration de somatotrophine a entraîné une augmentation significative des protéines en général et des rapports protéines/ADN et ARN/ADN dans la peau des rats ayant subi une hypophysectomie. Une hausse de ces paramètres traduit une augmentation de la synthèse des protéines et de la taille des cellules.

Les résultats globaux de ces études indiquent que la somatotrophine, agissant seule ou par l'entremise de médiateurs (facteurs de croissance insulinomimétiques [somatomédines]), a contribué de façon significative à la synthèse et au renouvellement des protéines de la peau. Les changements observés dans le métabolisme du collagène sont similaires à ceux observés pendant le processus de maturation de la peau. En l'absence de facteurs de croissance insulinomimétiques (somatomédines), par exemple dans un milieu d'incubation (sans sérum), la somatotrophine n'a pas d'effet direct sur la synthèse *in vitro* des protéines en général ou du collagène. La somatotrophine exerce donc ses effets pharmacologiques *in vivo* par l'entremise des facteurs de croissance insulinomimétiques (somatomédines).

***Effet de la somatotrophine sur le métabolisme osseux chez le rat***

L'hormone de croissance, par l'entremise des facteurs de croissance insulinomimétiques, est un stimulant important de l'ostéoformation. Il a été établi qu'elle entraîne la prolifération du cartilage épiphysaire. Les effets anaboliques de la somatotrophine sur le métabolisme des os ont été vérifiés chez des rats mâles adultes. La somatotrophine (400 mg/kg), administrée par voie sous-cutanée 2 fois par jour pendant 28 jours, a entraîné une augmentation significative du contenu minéral et de la densité des os, sans augmenter la largeur des os, telle que mesurée par l'absorptiométrie monophotonique (iode 125). L'augmentation du contenu minéral osseux a été confirmée par des méthodes d'analyse avec réduction des os en cendre. Le traitement par la somatotrophine a également entraîné un gain pondéral significatif et une augmentation du

contenu d'hydroxyproline dans les os. Les résultats signalés corroborent l'hypothèse que l'hormone de croissance a des effets anaboliques sur le métabolisme osseux.

***Effet de la somatotrophine sur le transport intestinal du calcium***
L'hormone de croissance influence le transport intestinal du calcium en modifiant le métabolisme de la vitamine D. Du cholécalciférol (vitamine $D_3$) a été administré avec ou sans somatotrophine[5]. L'administration à des moments différents de la forme inactive de vitamine $D_3$ (cholécalciférol) et de somatotrophine n'a pas eu d'effet significatif sur le transport du calcium. Toutefois, l'administration simultanée des deux substances a entraîné une hausse significative du transport intestinal du calcium.

## TOXICOLOGIE

La toxicité et l'innocuité de la somatotrophine ont été étudiées auprès de 5 espèces animales après injection parentérale, unique ou répétée, par voie sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse. Les études ont été menées chez des animaux jeunes et sains. Des essais *in vitro* ont été effectués pour évaluer le potentiel de toxicité génétique de la somatotrophine et déterminer sa compatibilité et celle des diluants utilisés pour son injection avec le sang entier.

***Études de toxicité aiguë***
Des études ont été effectuées avec des doses uniques de somatotrophine, administrées par voie sous-cutanée et intraveineuse à des souris, des rats, des chiens et des singes rhésus.

Les souris et les rats ont reçu une dose unique sous-cutanée ou intraveineuse de 12,5 mg/kg de poids corporel. Cette dose représente environ 200 fois la dose clinique quotidienne prévue pour l'homme dans le traitement du nanisme. Ces animaux semblaient normaux dans les 2 heures suivant l'administration.

**Tableau 17**
**Études de toxicité aiguë**

| Espèce | Animaux M | Animaux F | Durée de l'étude (jours) | Voie d'administration | Dose (mg/kg) | Signes de toxicité |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat | 50 | 50 | 14 | SC | 12,5 | Aucun |
| Rat | 40 | 40 | 14 | IV | 12,5 | Aucun |
| Souris | 40 | 40 | 14 | SC | 12,5 | Aucun |
| Souris | 40 | 40 | 14 | IV | 12,5 | Faiblesse des jambes |
| Chien | 6 | 6 | 14 | IV (perfusion rapide) | 0,125<br>1,25<br>3,125 | Pas d'effets sur la PA, la FC ou la FR |
| Singe | 4 | 4 | 14 | SC | 6,25 | Aucun |

F = femelle; FC = fréquence cardiaque; FR = fréquence respiratoire; IV = intraveineuse; M = mâle; PA = pression artérielle; SC = sous-cutanée.

***Études de toxicité subaiguë***
La somatotrophine a été administrée tous les jours pendant 30 jours, par voie intraveineuse et sous-cutanée, à des doses de 0,125, de 0,625 et de 3,125 mg/kg. Aucun décès ni changement toxicologique significatif lié au traitement n'a été observé pour ce qui est des signes cliniques,

des paramètres hématologiques, des données biochimiques, de l'analyse d'urine et du poids des organes.

Des singes rhésus ont reçu quotidiennement de la somatotrophine par voie intramusculaire pendant 5 semaines à des doses de 0,125, de 0,375 et de 1,25 mg/kg (jusqu'à 20 fois la dose clinique quotidienne prévue pour l'homme). Tous les singes ont survécu, et aucune anomalie liée au traitement n'a été observée pour ce qui est des signes cliniques, du poids corporel, de la consommation alimentaire, des paramètres hématologiques et de l'analyse d'urine. On n'a pas noté la présence d'anticorps s'opposant à la somatotrophine ou tout élément polypeptidique d'*E. coli* qui aurait pu être produit au cours du processus de synthèse de l'hormone par technologie de recombinaison de l'ADN. Par contre, quand les singes ont été traités par l'hormone de croissance méthionylique dans des conditions d'études similaires, la présence d'anticorps anti-hormone de croissance a été constatée.

***Études de reproduction***
Les études habituelles de reproduction et de tératologie chez les animaux de laboratoire n'ont pas été menées sur la somatotrophine. L'utilité de ces études reste discutable dans la mesure où le composé est identique à l'hormone de croissance humaine.

***Études de toxicité génétique***
La somatotrophine n'a pas produit d'effet mutagène et il est peu probable qu'elle représente un risque génotoxique lors de la chimiothérapie chez l'homme.

## RÉFÉRENCES


1. Blum Werner F., Crowe BJ., Quigley Charmian A., Jung Heike, Cao Dachuang, Ross Judith L., Braun LeeAnn, and Rappold Gudrun, for the SHOX Study Group. 2007. Growth Hormone Is Effective in Treatment of Short Stature Associated with Short Stature Homeobox-Containing Gene Deficiency: Two-Year Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 92(1):219-228.

2. Crowe BJ, Rekers-Mombarg LTM, Robling K, *et al.* 2006. Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(1):169-175.

3. Evans, H. M., Simpson, M. E., Marx, W., *et al.* 1943. Bioassay of pituitary growth hormone: width of the proximal epiphyseal cartilage of the tibia in hypophysectomized rats. *J. Endocrinology.* 32:13-16.

4. Finkelstein JD and Schachter D. 1962. Active transport of calcium by intestine: effects of hypophysectomy and growth hormone. *Am J Physiol.* 203:873-880.

5. Frigeri LG, Peterson SM, and Lewis UJ. 1979. The 20,000-Dalton structural variant of human growth hormone: lack of some early insulin-like effects. *Biochem Biophys Res Commun.* 91:778-782.

6. Greenspan FS, Li CH, Simpson ME, and Evans HM. 1949. Bioassay of hypophyseal growth hormone: the tibia test. *Endocrinology.* 45:455-463.

7. Hollander DM, Devereux DF, Marafino BJ, and Hoppe H. 1984. Increased wound breaking strength in rats following treatment with synthetic human growth hormone. *Surgical Forum.* 35:612-614.

8. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, *et al.* 2004. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(7):3140-3148.

9. Mardh G and Lindberg A. 1995. Growth hormone replacement therapy in adult Hypopituitary patients with growth hormone deficiency: Combined clinical safety data from clinical trials in 665 patients. *Endocrinology and Metabolism*. Vol 2(B); 11-16.

10. Marx W, Simpson ME, and Evans HM. 1942. Bioassay of the growth hormone of the anterior pituitary. *Endocrinology.* 30:1-10.

11. Parlow AF, Wilhelmi AE, and Reichert LE. 1965. Further studies on the fractionation of human pituitary glands. *Endocrinology.* 77:1126-1134.

12. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ and the US Turner Syndrome Study Group. 2002. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:2033-2041.

13. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, *et al.* 2005. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(9):5188-5196.

14. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roathe R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. 2006. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet*. 2007: 44:306-313

15. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadoupoulou E, Reinehr T, Onigata K, Ogata T. 2002a. Deletions of the homeobox gene *SHOX* (Short Stature Homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:1402-1406.

16. Rappold G, Ross J, Blaschke J and Blum W. 2002b. Understanding SHOX deficiency and its role in growth disorders: a reference guide. Oxfordshire, UK: TMG Health Care Communications Ltd. 121 p.

17. Shaar CJ, Grinnan EL, Short WG, *et al.* 1986. Hyperglycemic activity in dogs of recombinant DNA-derived 20,000 Dalton variant of methionyl human growth hormone. *Endocrine Research*. 12:21-35.

18. Rosilio M, Carel JC, Ecosse E, Chaussain JL on behalf of the 0908 Lilly Study Group. 2005. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol.* 152(6):835-843.

19. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, *et al*. 1999. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *New England Journal Med.* 341:785-792.

20. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. 2005. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:3360-3366.

21. Winegrad AJ, Shaw WH, Lukens FD, *et al*. 1959. Effect of growth hormone in vitro on the metabolism of glucose on rat adipose tissue. *J Biol Chem.* 234:1922-1928.

22. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB, *et al*. 2005. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 146:45-53.

# PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**[Pr]HUMATROPE® en fioles**
**(somatotrophine pour injection)**

**Ce dépliant est à l'intention des patients et des soignants. Il constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'HUMATROPE. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur HUMATROPE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre le médicament, même s'il s'agit d'un renouvellement d'ordonnance. En effet, il est possible que certains éléments aient été modifiés. Conservez ce feuillet, car vous pourriez avoir besoin de le consulter de nouveau une fois que vous avez commencé votre traitement par HUMATROPE.**

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Usage du médicament**
HUMATROPE est employé pour traiter les enfants et les adolescents qui sont de petite taille ou qui grandissent trop lentement en raison d'un état pathologique comme un déficit en hormone de croissance, un syndrome de Turner, une petite taille idiopathique et un déficit du gène SHOX (*short stature homeobox-containing gene*), ou encore qui sont nés petits pour l'âge gestationnel.

HUMATROPE est également utilisé chez certains adultes qui présentaient un déficit en hormone de croissance pendant leur enfance et qui ont toujours ce déficit à la fin de leur croissance, ou qui produisent des taux d'hormone de croissance insuffisants à l'âge adulte pour quelque raison que ce soit.

**Action du médicament**
HUMATROPE permet d'augmenter les taux d'hormone de croissance. Il stimule la croissance osseuse chez les enfants dont les extrémités des os ne sont pas durcies (épiphyses non soudées). Chez les adultes et les enfants présentant un déficit en hormone de croissance, il stimule la croissance musculaire et réduit la masse adipeuse.

**Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**
Le traitement ne doit pas être instauré :

- pour stimuler la croissance osseuse chez les enfants si l'extrémité des os longs est durcie (épiphyses soudées); le traitement doit être arrêté lorsque la taille adulte est atteinte; une réévaluation en vue de vérifier si le patient présente toujours un déficit en hormone de croissance permettra de déterminer si la poursuite du traitement par HUMATROPE à une dose plus faible serait bénéfique;
- chez les patients présentant des signes de cancer actif (cancer récemment diagnostiqué ou récidive);
- chez les patients ayant une maladie grave due à une chirurgie cardiaque ou abdominale ou chez les patients ayant récemment subi un accident grave ou présentant une insuffisance respiratoire aiguë (faible taux d'oxygène dans le sang ou taux élevé de dioxyde de carbone dans le sang);
- chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi qui sont très obèses ou qui ont des troubles respiratoires graves; des rapports ont fait état de décès chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi qui étaient traités par l'hormone de croissance et qui présentaient au moins un des facteurs de risque suivants : obésité grave, problèmes respiratoires, rhumes ou infections pulmonaires.

**Le traitement ne doit pas être commencé :**

- chez les patients présentant une allergie connue à la somatotrophine (la substance active d'HUMATROPE), à tout ingrédient contenu dans la poudre ou le diluant (voir la liste ci-dessous);
- chez les patients qui ont subi une greffe de rein, jusqu'à 1 an après l'opération;
- chez les patients atteints de rétinopathie diabétique, une complication du diabète survenant à la suite de lésions aux vaisseaux sanguins des tissus du fond de l'œil sensibles à la lumière (rétine).

**Ingrédient médicinal**
Somatotrophine (hormone de croissance humaine recombinée)

**Ingrédients non médicinaux importants**
La poudre HUMATROPE contient de la somatotrophine lyophilisée, du phosphate de sodium dibasique, de la glycine et du mannitol.
Le diluant (solution pour dissoudre la poudre de somatotrophine) renferme du *méta*-crésol et de la glycérine.
Il est possible que de l'acide phosphorique ou de l'hydroxyde de sodium aient été ajoutés à l'étape de la fabrication du médicament dans le but d'équilibrer l'acidité du liquide.

**Présentation**
HUMATROPE est offert en :
Fiole : fiole de 5 mg avec fiole de 5 mL de diluant
Cartouches : cartouches de 6, 12 ou 24 mg, chacune avec une fiole de 3,15 mL de diluant.

Pour injecter le médicament contenu dans les cartouches d'HUMATROPE, vous devez utiliser un stylo HumatroPen. Ces stylos sont offerts séparément.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION

### Mises en garde et précautions importantes

Le patient doit être examiné par un médecin spécialisé dans le traitement des déficits hormonaux et des troubles de croissance pour déterminer si l'utilisation d'HUMATROPE est sûre.

Une fois la poudre d'HUMATROPE dissoute, la solution obtenue doit être aussi limpide que de l'eau et ne contenir aucune particule.

Ce médicament vous a été prescrit à vous seul et vous ne devez le donner à personne. Il peut être nuisible à d'autres, même si ces personnes semblent avoir les mêmes symptômes que vous.

L'injection d'un médicament au même point pendant une longue période peut entraîner une perte de tissu graisseux sous-cutané. Il est donc important de changer continuellement les points d'injection; le médecin ou le personnel infirmier peut vous expliquer comment faire.

Avant d'utiliser HUMATROPE, le médecin ou le soignant doit savoir si le patient :

- présente une tumeur cérébrale active ou toute autre tumeur (qu'elle soit bénigne ou cancéreuse). Toutefois, le médecin peut prescrire HUMATROPE si le patient a déjà eu une tumeur cérébrale et que celle-ci ne nécessite plus de traitement. Le patient doit subir régulièrement des examens médicaux pour s'assurer que la tumeur n'est pas réapparue ou qu'elle n'a pas progressé;
- a survécu à un cancer infantile;
- a été gravement malade après une chirurgie importante ou après le traitement de plusieurs blessures causées par un accident, ou s'il a subitement de graves troubles respiratoires;
- est atteint de diabète (l'administration d'HUMATROPE nécessite parfois l'ajustement de la dose d'insuline);
- a des antécédents familiaux de diabète (un membre de la famille du patient est atteint de diabète);
- prend un médicament de type stéroïde (glucocorticoïde), comme de la cortisone ou de la prednisone, car ces médicaments peuvent réduire l'efficacité du traitement par HUMATROPE, ou parce qu'il faut peut-être une dose plus élevée de stéroïdes lorsque HUMATROPE est pris en même temps;
- prend un médicament métabolisé par certaines enzymes du foie (p. ex., de la cyclosporine, certains anticonvulsivants et des hormones comme l'estrogène et les contraceptifs oraux), car le traitement par HUMATROPE pourrait réduire leur efficacité;
- souffre de douleurs abdominales (en particulier s'il s'agit d'un enfant);
- s'il s'agit d'une femme, est enceinte, prévoit le devenir ou allaite;
- est atteint d'hypothyroïdie (faible taux d'hormone thyroïdienne), car HUMATROPE peut réduire les taux d'hormone thyroïdienne. Dans ce cas, il peut être nécessaire de modifier la dose d'hormone thyroïdienne;
- présente un grave mal de tête, des maux de tête fréquents, des troubles de la vue, des vomissements ou des nausées, ou se sent malade. Très rarement, une enflure du cerveau peut survenir. Le médecin peut donc souhaiter examiner le patient pour déceler tout signe d'enflure au cerveau. Le cas échéant, il peut se révéler nécessaire d'interrompre le traitement par HUMATROPE;
- boite ou ressent une douleur à la hanche ou au genou au cours du traitement par HUMATROPE.

Dans le cas où le patient présente une sensibilité à l'un des ingrédients du diluant (le liquide qui doit être mélangé à la poudre HUMATROPE), HUMATROPE en fioles (mais pas en cartouches) peut être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, USP. Consultez la section « Comment conserver ce médicament » pour plus de détails à ce sujet.

Si la patiente atteinte d'un syndrome de Turner présente une infection de l'oreille ou des maux de tête, le médecin doit en être informé.

Si le patient présente un déficit en hormone de croissance et est également atteint du syndrome de Prader-Willi (une maladie génétique), le médecin doit examiner le patient pour déceler des problèmes respiratoires et des infections des voies aériennes avant de commencer le traitement par HUMATROPE, particulièrement si ce patient a un excès de poids, a déjà eu des problèmes respiratoires graves (surtout au cours du sommeil) ou s'il a déjà souffert d'une infection des poumons ou des voies aériennes. Si, au cours du traitement, le patient manifeste des signes évoquant des troubles respiratoires (ronflement), le médecin doit interrompre le traitement et déterminer la cause du problème.

Le traitement par HUMATROPE peut modifier les taux de sucre dans le sang (glycémie). Le médecin doit vérifier régulièrement la glycémie d'un patient recevant un traitement par HUMATROPE, particulièrement en présence de facteurs de risque de diabète. Chez les patients atteints de diabète ou d'intolérance au glucose, la glycémie doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par HUMATROPE.

Des cas de leucémie ont été signalés chez un nombre restreint de patients pédiatriques traités par l'hormone de croissance, soit de source hypophysaire, soit des produits d'hormones de croissance synthétiques (somatrem et somatotrophine). Le lien entre la leucémie et le traitement par l'hormone de croissance, s'il en est un, demeure incertain.

Une scoliose préexistante (courbure de la colonne) peut évoluer chez les enfants qui présentent une croissance rapide. HUMATROPE n'a pas semblé augmenter la manifestation de la scoliose.

Chez le patient atteint d'hypopituitarisme recevant une hormonothérapie substitutive standard, le médecin doit surveiller avec attention l'administration concomitante de l'hormonothérapie et du traitement par HUMATROPE.

Chez un patient né petit pour l'âge gestationnel présentant un trouble de croissance associé à ce faible poids, les taux de sucre et d'insuline dans le sang doivent être vérifiés avant de commencer le traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement.

Les patients âgés de plus de 65 ans peuvent présenter une plus grande sensibilité à HUMATROPE et avoir besoin d'une dose plus faible du médicament.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le médecin doit être informé de la prise de l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- Stéroïdes tels que des glucocorticoïdes (p. ex., cortisone ou prednisone)
- Médicaments métabolisés par certaines enzymes du foie (p. ex., la cyclosporine, certains anticonvulsivants et des hormones comme l'estrogène et les contraceptifs oraux)
- Insuline et agents antihyperglycémiants

Étant donné qu'HUMATROPE peut modifier la façon dont certaines hormones, comme le cortisol et la cortisone, sont métabolisées dans l'organisme, l'activité des glandes surrénales peut diminuer après l'instauration du traitement par HUMATROPE. Dans ces cas, une hormonothérapie substitutive par des glucocorticoïdes devrait être amorcée. Chez le patient qui reçoit déjà un traitement par un glucocorticoïde, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose du médicament.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il faut souvent changer le site d'injection afin d'aider à prévenir la lipoatrophie (perte de tissu graisseux sous-cutané).

En règle générale, HUMATROPE doit être injecté en soirée ou avant le coucher.

**Dose habituelle**
Le médecin déterminera la dose d'HUMATROPE qui convient le mieux en fonction de vos besoins individuels (ou des besoins de votre enfant). Utilisez HUMATROPE selon les directives du médecin.

Instructions pour la reconstitution
Reportez-vous aux instructions de reconstitution ci-jointes.

**Surdosage**
Un surdosage prolongé ou l'utilisation d'HUMATROPE après la soudure des plaques de croissance des os longs (épiphyses soudées) peut entraîner des douleurs articulaires et une croissance continue des doigts, des orteils, du nez, des oreilles ou de la mâchoire. Si vous pensez avoir ces symptômes, informez-en le médecin.
Une surdose peut entraîner des modifications du taux de sucre dans le sang, et les patients peuvent présenter des symptômes d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang), tels des tremblements, des étourdissements et des nausées, ou encore des symptômes d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang), comme une envie d'uriner ou une soif accrues.

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée**
Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez oublié de prendre une dose.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Certaines personnes peuvent être allergiques au diluant (liquide qui doit être mélangé à la poudre HUMATROPE). Informez votre médecin de toute douleur ou rougeur apparaissant au point d'injection; il en va de même si une enflure se manifeste.

Des réactions allergiques plus graves, quoique rares, peuvent survenir. Consultez immédiatement un médecin si vous (ou votre enfant) éprouvez soudainement de la difficulté à respirer accompagnée d'une enflure des mains, des pieds ou du visage.

Les enfants traités par HUMATROPE peuvent présenter un risque accru de pancréatite (inflammation du pancréas). Si votre enfant ressent des douleurs abdominales graves, communiquez avec votre médecin.

Il est également important de vérifier le taux de sucre dans le sang si le patient est atteint de diabète ou présente des antécédents familiaux de diabète.

HUMATROPE peut nuire au traitement par l'organisme des sucres présents dans les aliments et les boissons. Il est donc possible que le médecin vérifie la quantité de sucre présente dans l'urine ou le sang.

HUMATROPE peut également modifier la quantité d'hormone thyroïdienne présente dans votre sang. Vous devez donc passer des tests évaluant votre fonction thyroïdienne de temps à autre. L'efficacité d'HUMATROPE pourrait être réduite si votre glande thyroïde ne fonctionne pas comme il se doit.

Si votre enfant commence à boiter, consultez un médecin.

HUMATROPE peut causer une hypertension intracrânienne (augmentation de la pression à l'intérieur du crâne). Appelez un médecin en cas de grave mal de tête ou de mal de tête persistant, ou si les maux de tête sont de plus en plus fréquents ou si des troubles de la vue, des nausées (envie de vomir) ou des vomissements surviennent.

Les autres effets secondaires possibles comprennent : maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires (dans les hanches ou les genoux), enflure associée à des picotements dans les mains, faiblesse, hypertension (rarement), essoufflement et apnée du sommeil (arrêt de la respiration pendant le

sommeil). Si les maux de tête sont graves ou fréquents et qu'ils s'accompagnent de nausées ou de troubles de la vue, informez-en immédiatement le médecin.

Chez les patientes atteintes du syndrome de Turner, le traitement par HUMATROPE peut accroître la fréquence déjà élevée d'infections de l'oreille. Consultez votre médecin si vous pensez que votre enfant a une infection de l'oreille.

***Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez une aggravation d'un effet ou si vous remarquez tout effet inattendu au cours du traitement par HUMATROPE, veuillez communiquer avec votre médecin ou un professionnel de la santé.***

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

**Avant la reconstitution (le mélange)**
Conserver les fioles et le diluant au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F).

**Après la reconstitution (le mélange)**
Les fioles reconstituées avec le diluant peuvent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F) et DOIVENT être utilisées dans les 21 JOURS qui suivent. NE PAS congeler.

Les fioles reconstituées avec de l'eau stérile pour injection, USP, doivent être utilisées immédiatement après la reconstitution. Bien que cela ne soit pas recommandé, la solution peut être gardée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F), mais elle doit être utilisée dans les 24 HEURES. NE PAS congeler.

Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

---

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

*REMARQUE : Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à un professionnel de la santé ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer directement avec nous.

HUMATROPE et HUMATROPEN sont des marques de commerce détenues ou utilisées sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Dernière révision : 19 août 2013

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

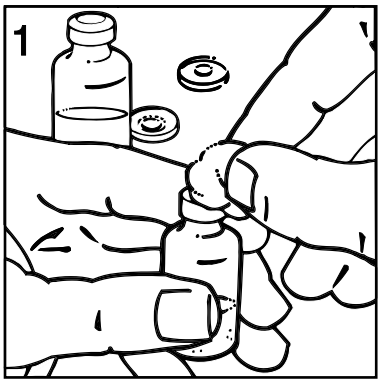
## Instructions pour la reconstitution des fioles d'[Pr]HUMATROPE®

Ne reconstituez pas (ne dissolvez pas) le médicament ni ne l'injectez tant que votre médecin ne vous a pas bien appris la technique appropriée. Suivez la technique aseptique montrée par le médecin. Jetez les seringues et/ou les aiguilles après chaque utilisation.

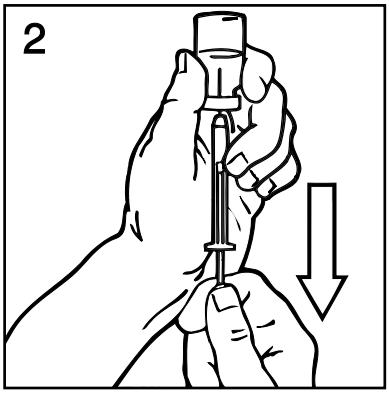
HUMATROPE doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F) avant et après reconstitution et utilisé dans les 21 JOURS suivant sa reconstitution. NE PAS congeler.

**Comment reconstituer le contenu de la fiole d'HUMATROPE**
Reconstituez HUMATROPE *uniquement* avec le diluant pour HUMATROPE. N'utilisez pas d'autres solutions à moins que votre médecin ne l'ait précisé. Votre médecin vous dira également quelles tailles de seringue et d'aiguille utiliser et la quantité de diluant à ajouter à la fiole d'HUMATROPE.

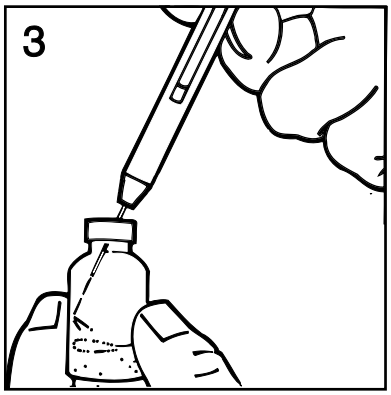
**Commencez toujours par vous laver les mains.**



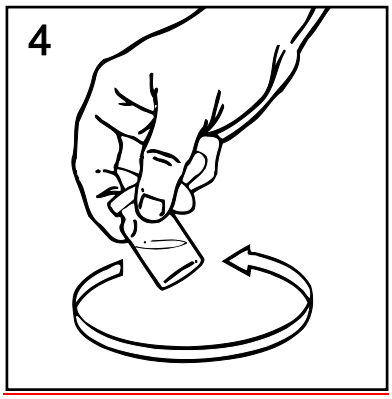

1. Enlevez les capuchons en plastique des fioles de diluant et d'HUMATROPE et jetez-les. Nettoyez le bouchon de chaque fiole avec un tampon imbibé d'alcool (Figure 1). Retirez la gaine de l'aiguille et mettez-la de côté. Tirez sur le piston de la seringue pour aspirer une quantité d'air égale à la quantité de diluant précisée par le médecin. Introduisez l'aiguille dans le bouchon de la fiole de diluant et injectez l'air dans la fiole.




2. Tenez la fiole à l'envers en vous assurant que le bout de l'aiguille demeure plongé dans la solution. Aspirez la quantité de diluant précisée par le médecin (Figure 2). Après vous être assuré qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue, tenez la fiole à l'endroit et, en tenant le cylindre de la seringue, retirez l'aiguille de la fiole.




3. Introduisez la même aiguille dans la fiole d'HUMATROPE en dirigeant doucement le bout de l'aiguille vers la paroi de la fiole. Injectez lentement le diluant dans la fiole en dirigeant le jet contre la paroi de la fiole (Figure 3). *Ne dirigez pas le jet sur la poudre blanche au fond de la fiole.* Avant de retirer l'aiguille de la fiole, aspirez une quantité d'air égale à la quantité de diluant injectée afin d'équilibrer la pression dans la fiole. Si vous vous servez d'une seringue avec aiguille amovible, enlevez l'aiguille et jetez-la. S'il s'agit d'une seringue avec aiguille fixe, jetez le tout.




4. Agitez doucement la fiole en faisant un mouvement de rotation, jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous (Figure 4). *Ne pas secouer.*

**Comment préparer l'injection**

1. Si la solution reconstituée d'HUMATROPE est trouble ou contient des particules, on ne doit pas l'utiliser.
2. Si vous vous servez d'une seringue avec aiguille amovible, remplacez l'aiguille à chaque injection. S'il s'agit d'une seringue avec aiguille fixe, utilisez une nouvelle seringue à chaque injection.
3. Avant et après chaque injection, nettoyez le bouchon de caoutchouc de la fiole avec de l'alcool à friction ou une solution antiseptique alcoolisée pour prévenir la contamination du contenu par l'insertion répétée des aiguilles.
4. Retirez la gaine de l'aiguille et aspirez une quantité d'air égale à votre dose d'HUMATROPE.
5. Introduisez l'aiguille dans la fiole d'HUMATROPE reconstitué et injectez l'air dans la fiole. Tenez la fiole à l'envers en vous assurant que le bout de l'aiguille demeure plongé dans la solution, puis aspirez la dose exacte (Figure 2). Assurez-vous qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue.
6. Retirez la seringue et remettez la gaine de l'aiguille. Inscrivez la date de reconstitution sur l'étiquette de la fiole et jetez le diluant inutilisé.
7. Placez la solution reconstituée d'HUMATROPE qui reste au réfrigérateur et utilisez-la dans les 21 jours.
8. Jetez l'aiguille ou l'aiguille et la seringue après usage.

**Comment injecter HUMATROPE**

1. Tapotez un peu le point d'injection avec les doigts.
2. Nettoyez bien la peau avec un tampon imbibé d'alcool en décrivant un cercle, de l'intérieur vers l'extérieur.
3. **Injection sous-cutanée :** Tendez ou pincez la peau, entre le pouce et l'index.
   - En tenant la seringue perpendiculairement à la peau, enfoncez rapidement l'aiguille dans toute sa longueur, à un angle de $90^{o}$.
   - Injectez lentement la solution.
   - Retirez l'aiguille rapidement et maintenez une compresse ou un tampon d'ouate sur le point d'injection. Tamponnez pendant plusieurs secondes.
   - Jetez l'aiguille ou l'aiguille et la seringue après usage.
4. **Injection intramusculaire :** Tendez bien la peau, entre le pouce et l'index et le majeur, sur une grosse masse musculaire, comme la cuisse.
   - En tenant la seringue perpendiculairement à la peau, enfoncez rapidement l'aiguille dans toute sa longueur, à un angle de $90^{o}$.
   - Après l'introduction de l'aiguille dans la peau, tirez lentement sur le piston. Si du sang est aspiré dans la seringue, retirez l'aiguille et jetez la seringue contenant la solution, puis préparez une nouvelle injection.
   - S'il n'y a pas de sang dans la seringue, injectez lentement la solution.
   - Jetez l'aiguille ou l'aiguille et la seringue après usage selon les instructions du médecin.

Pour plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter notre site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans la présente était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

HUMATROPE est une marque de commerce détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Dernière révision : 19 août 2013

# PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**[Pr]HUMATROPE® en cartouches**
**(somatotrophine pour injection)**

**Ce dépliant est à l'intention des patients et des soignants. Il constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'HUMATROPE. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur HUMATROPE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre le médicament, même s'il s'agit d'un renouvellement d'ordonnance. En effet, il est possible que certains éléments aient été modifiés. Conservez ce feuillet, car vous pourriez avoir besoin de le consulter de nouveau une fois que vous avez commencé votre traitement par HUMATROPE.**

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Usage du médicament**
HUMATROPE est employé pour traiter les enfants et les adolescents qui sont de petite taille ou qui grandissent trop lentement en raison d'un état pathologique comme un déficit en hormone de croissance, un syndrome de Turner, une petite taille idiopathique et un déficit du gène SHOX (*short stature homeobox-containing gene*), ou encore qui sont nés petits pour l'âge gestationnel.

HUMATROPE est également utilisé chez certains adultes qui présentaient un déficit en hormone de croissance pendant leur enfance et qui ont toujours ce déficit à la fin de leur croissance, ou qui produisent des taux d'hormone de croissance insuffisants à l'âge adulte pour quelque raison que ce soit.

**Action du médicament**
HUMATROPE permet d'augmenter les taux d'hormone de croissance. Il stimule la croissance osseuse chez les enfants dont les extrémités des os ne sont pas durcies (épiphyses non soudées). Chez les adultes et les enfants présentant un déficit en hormone de croissance, il stimule la croissance musculaire et réduit la masse adipeuse.

**Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**
Le traitement ne doit pas être instauré :

- pour stimuler la croissance osseuse chez les enfants si l'extrémité des os longs est durcie (épiphyses soudées); le traitement doit être arrêté lorsque la taille adulte est atteinte; une réévaluation en vue de vérifier si le patient présente toujours un déficit en hormone de croissance permettra de déterminer si la poursuite du traitement par HUMATROPE à une dose plus faible serait bénéfique;
- chez les patients présentant des signes de cancer actif (cancer récemment diagnostiqué ou récidive);
- chez les patients ayant une maladie grave due à une chirurgie cardiaque ou abdominale ou chez les patients ayant récemment subi un accident grave ou présentant une insuffisance respiratoire aiguë (faible taux d'oxygène dans le sang ou taux élevé de dioxyde de carbone dans le sang);
- chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi qui sont très obèses ou qui ont des troubles respiratoires graves; des rapports ont fait état de décès chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi qui étaient traités par l'hormone de croissance et qui présentaient au moins un des facteurs de risque suivants : obésité grave, problèmes respiratoires, rhumes ou infections pulmonaires.

**Le traitement ne doit pas être commencé :**

- chez les patients présentant une allergie connue à la somatotrophine (la substance active d'HUMATROPE), à tout ingrédient contenu dans la poudre ou le diluant (voir la liste ci-dessous);
- chez les patients qui ont subi une greffe de rein, jusqu'à 1 an après l'opération;
- chez les patients atteints de rétinopathie diabétique, une complication du diabète survenant à la suite de lésions aux vaisseaux sanguins des tissus du fond de l'œil sensibles à la lumière (rétine).

**Ingrédient médicinal**
Somatotrophine (hormone de croissance humaine recombinée)

**Ingrédients non médicinaux importants**
La poudre HUMATROPE contient de la somatotrophine lyophilisée, du phosphate de sodium dibasique, de la glycine et du mannitol.
Le diluant (solution pour dissoudre la poudre de somatotrophine) renferme du *méta*-crésol et de la glycérine.
Il est possible que de l'acide phosphorique ou de l'hydroxyde de sodium aient été ajoutés à l'étape de la fabrication du médicament dans le but d'équilibrer l'acidité du liquide.

**Présentation**
HUMATROPE est offert en :
Fiole : fiole de 5 mg avec fiole de 5 mL de diluant
Cartouches : cartouches de 6, 12 ou 24 mg, chacune avec une fiole de 3,15 mL de diluant.

Pour injecter le médicament contenu dans les cartouches d'HUMATROPE, vous devez utiliser un stylo HumatroPen. Ces stylos sont offerts séparément.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes**

Le patient doit être examiné par un médecin spécialisé dans le traitement des déficits hormonaux et des troubles de croissance pour déterminer si l'utilisation d'HUMATROPE est sûre.

Une fois la poudre d'HUMATROPE dissoute, la solution obtenue doit être aussi limpide que de l'eau et ne contenir aucune particule.

Ce médicament vous a été prescrit à vous seul et vous ne devez le donner à personne. Il peut être nuisible à d'autres, même si ces personnes semblent avoir les mêmes symptômes que vous.

L'injection d'un médicament au même point pendant une longue période peut entraîner une perte de tissu graisseux sous-cutané. Il est donc important de changer continuellement les points d'injection; le médecin ou le personnel infirmier peut vous expliquer comment faire.

Avant d'utiliser HUMATROPE, le médecin ou le soignant doit savoir si le patient :

- présente une tumeur cérébrale active ou toute autre tumeur (qu'elle soit bénigne ou cancéreuse). Toutefois, le médecin peut prescrire HUMATROPE si le patient a déjà eu une tumeur cérébrale et que celle-ci ne nécessite plus de traitement. Le patient doit subir régulièrement des examens médicaux pour s'assurer que la tumeur n'est pas réapparue ou qu'elle n'a pas progressé;
- a survécu à un cancer infantile;
- a été gravement malade après une chirurgie importante ou après le traitement de plusieurs blessures causées par un accident, ou s'il a subitement de graves troubles respiratoires;
- est atteint de diabète (l'administration d'HUMATROPE nécessite parfois l'ajustement de la dose d'insuline);
- a des antécédents familiaux de diabète (un membre de la famille du patient est atteint de diabète);
- prend un médicament de type stéroïde (glucocorticoïde), comme de la cortisone ou de la prednisone, car ces médicaments peuvent réduire l'efficacité du traitement par HUMATROPE, ou parce qu'il faut peut-être une dose plus élevée de stéroïdes lorsque HUMATROPE est pris en même temps;
- prend un médicament métabolisé par certaines enzymes du foie (p. ex., de la cyclosporine, certains anticonvulsivants et des hormones comme l'estrogène et les contraceptifs oraux), car le traitement par HUMATROPE pourrait réduire leur efficacité;
- souffre de douleurs abdominales (en particulier s'il s'agit d'un enfant);
- s'il s'agit d'une femme, est enceinte, prévoit le devenir ou allaite;
- est atteint d'hypothyroïdie (faible taux d'hormone thyroïdienne), car HUMATROPE peut réduire les taux d'hormone thyroïdienne. Dans ce cas, il peut être nécessaire de modifier la dose d'hormone thyroïdienne;
- présente un grave mal de tête, des maux de tête fréquents, des troubles de la vue, des vomissements ou des nausées, ou se sent malade. Très rarement, une enflure du cerveau peut survenir. Le médecin peut donc souhaiter examiner le patient pour déceler tout signe d'enflure au cerveau. Le cas échéant, il peut se révéler nécessaire d'interrompre le traitement par HUMATROPE;
- boite ou ressent une douleur à la hanche ou au genou au cours du traitement par HUMATROPE.

Dans le cas où le patient présente une sensibilité à l'un des ingrédients du diluant (le liquide qui doit être mélangé à la poudre HUMATROPE), HUMATROPE en fioles (mais pas en cartouches) peut être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, USP. Consultez la section « Comment conserver ce médicament » pour plus de détails à ce sujet.

Si la patiente atteinte d'un syndrome de Turner présente une infection de l'oreille ou des maux de tête, le médecin doit en être informé.

Si le patient présente un déficit en hormone de croissance et est également atteint du syndrome de Prader-Willi (une maladie génétique), le médecin doit examiner le patient pour déceler des problèmes respiratoires et des infections des voies aériennes avant de commencer le traitement par HUMATROPE, particulièrement si ce patient a un excès de poids, a déjà eu des problèmes respiratoires graves (surtout au cours du sommeil) ou s'il a déjà souffert d'une infection des poumons ou des voies aériennes. Si, au cours du traitement, le patient manifeste des signes évoquant des troubles respiratoires (ronflement), le médecin doit interrompre le traitement et déterminer la cause du problème.

Le traitement par HUMATROPE peut modifier les taux de sucre dans le sang (glycémie). Le médecin doit vérifier régulièrement la glycémie d'un patient recevant un traitement par HUMATROPE, particulièrement en présence de facteurs de risque de diabète. Chez les patients atteints de diabète ou d'intolérance au glucose, la glycémie doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par HUMATROPE.

Des cas de leucémie ont été signalés chez un nombre restreint de patients pédiatriques traités par l'hormone de croissance, soit de source hypophysaire, soit des produits d'hormones de croissance synthétiques (somatrem et somatotrophine). Le lien entre la leucémie et le traitement par l'hormone de croissance, s'il en est un, demeure incertain.

Une scoliose préexistante (courbure de la colonne) peut évoluer chez les enfants qui présentent une croissance rapide. HUMATROPE n'a pas semblé augmenter la manifestation de la scoliose.

Chez le patient atteint d'hypopituitarisme recevant une hormonothérapie substitutive standard, le médecin doit surveiller avec attention l'administration concomitante de l'hormonothérapie et du traitement par HUMATROPE.

Chez un patient né petit pour l'âge gestationnel présentant un trouble de croissance associé à ce faible poids, les taux de sucre et d'insuline dans le sang doivent être vérifiés avant de

commencer le traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement.

Les patients âgés de plus de 65 ans peuvent présenter une plus grande sensibilité à HUMATROPE et avoir besoin d'une dose plus faible du médicament.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le médecin doit être informé de la prise de l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- Stéroïdes tels que des glucocorticoïdes (p. ex., cortisone ou prednisone)
- Médicaments métabolisés par certaines enzymes du foie (p. ex., la cyclosporine, certains anticonvulsivants et des hormones comme l'estrogène et les contraceptifs oraux)
- Insuline et agents antihyperglycémiants

Étant donné qu'HUMATROPE peut modifier la façon dont certaines hormones, comme le cortisol et la cortisone, sont métabolisées dans l'organisme, l'activité des glandes surrénales peut diminuer après l'instauration du traitement par HUMATROPE. Dans ces cas, une hormonothérapie substitutive par des glucocorticoïdes devrait être amorcée. Chez le patient qui reçoit déjà un traitement par un glucocorticoïde, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose du médicament.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il faut souvent changer le site d'injection afin d'aider à prévenir la lipoatrophie (perte de tissu graisseux sous-cutané).

En règle générale, HUMATROPE doit être injecté en soirée ou avant le coucher.

**Dose habituelle**
Le médecin déterminera la dose d'HUMATROPE qui convient le mieux en fonction de vos besoins individuels (ou des besoins de votre enfant). Utilisez HUMATROPE selon les directives du médecin.

Instructions pour la reconstitution
Reportez-vous aux instructions de reconstitution ci-jointes.

**Surdosage**
Un surdosage prolongé ou l'utilisation d'HUMATROPE après la soudure des plaques de croissance des os longs (épiphyses soudées) peut entraîner des douleurs articulaires et une croissance continue des doigts, des orteils, du nez, des oreilles ou de la mâchoire. Si vous pensez avoir ces symptômes, informez-en le médecin.

Une surdose peut entraîner des modifications du taux de sucre dans le sang, et les patients peuvent présenter des symptômes d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang), tels des tremblements, des étourdissements et des nausées, ou encore des symptômes d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang), comme une envie d'uriner ou une soif accrues.

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée**
Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez oublié de prendre une dose.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Certaines personnes peuvent être allergiques au diluant (liquide qui doit être mélangé à la poudre HUMATROPE). Informez votre médecin de toute douleur ou rougeur apparaissant au point d'injection; il en va de même si une enflure se manifeste.

Des réactions allergiques plus graves, quoique rares, peuvent survenir. Consultez immédiatement un médecin si vous (ou votre enfant) éprouvez soudainement de la difficulté à respirer accompagnée d'une enflure des mains, des pieds ou du visage.

Les enfants traités par HUMATROPE peuvent présenter un risque accru de pancréatite (inflammation du pancréas). Si votre enfant ressent des douleurs abdominales graves, communiquez avec votre médecin.

Il est également important de vérifier le taux de sucre dans le sang si le patient est atteint de diabète ou présente des antécédents familiaux de diabète.

HUMATROPE peut nuire au traitement par l'organisme des sucres présents dans les aliments et les boissons. Il est donc possible que le médecin vérifie la quantité de sucre présente dans l'urine ou le sang.

HUMATROPE peut également modifier la quantité d'hormone thyroïdienne présente dans votre sang. Vous devez donc passer des tests évaluant votre fonction thyroïdienne de temps à autre. L'efficacité d'HUMATROPE pourrait être réduite si votre glande thyroïde ne fonctionne pas comme il se doit.

Si votre enfant commence à boiter, consultez un médecin.

HUMATROPE peut causer une hypertension intracrânienne (augmentation de la pression à l'intérieur du crâne). Appelez un médecin en cas de grave mal de tête ou de mal de tête persistant, ou si les maux de tête sont de plus en plus fréquents ou si des troubles de la vue, des nausées (envie de vomir) ou des vomissements surviennent.

Les autres effets secondaires possibles comprennent : maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires (dans les hanches ou les genoux), enflure associée à des picotements dans les mains, faiblesse, hypertension (rarement), essoufflement et apnée du sommeil (arrêt de la respiration pendant le sommeil). Si les maux de tête sont graves ou fréquents et qu'ils s'accompagnent de nausées ou de troubles de la vue, informez-en immédiatement le médecin.

Chez les patientes atteintes du syndrome de Turner, le traitement par HUMATROPE peut accroître la fréquence déjà élevée d'infections de l'oreille. Consultez votre médecin si vous pensez que votre enfant a une infection de l'oreille.

***Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez une aggravation d'un effet ou si vous remarquez tout effet inattendu au cours du traitement par HUMATROPE, veuillez communiquer avec votre médecin ou un professionnel de la santé.***

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

**Avant la reconstitution (le mélange)**
Conserver les cartouches et le diluant au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F).

**Après la reconstitution (le mélange)**
Les cartouches reconstituées avec le diluant peuvent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F) et DOIVENT être utilisées dans les 28 JOURS qui suivent. NE PAS congeler.

Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

---

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

*REMARQUE : Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à un professionnel de la santé ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer directement avec nous.

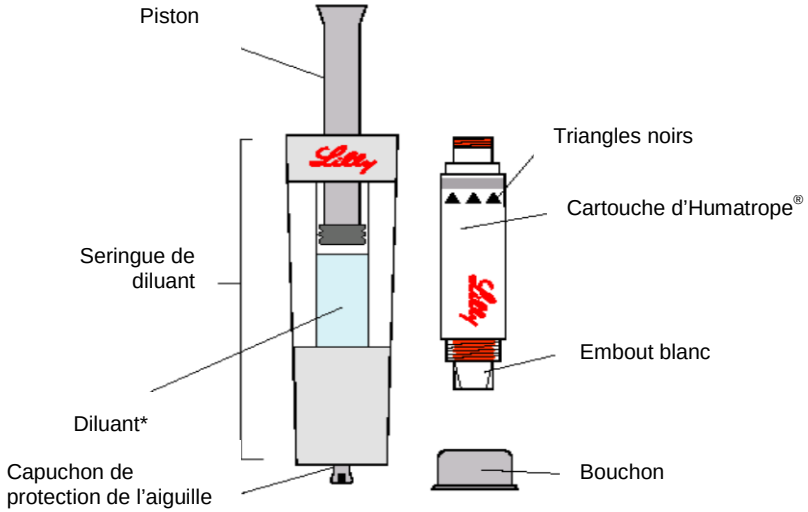
HUMATROPE et HUMATROPEN sont des marques de commerce détenues ou utilisées sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Dernière révision : 19 août 2013

## Instructions pour la reconstitution des cartouches d'[Pr]HUMATROPE®

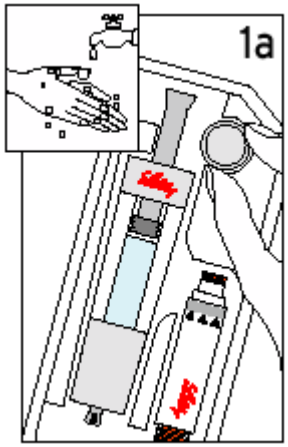
### Éléments



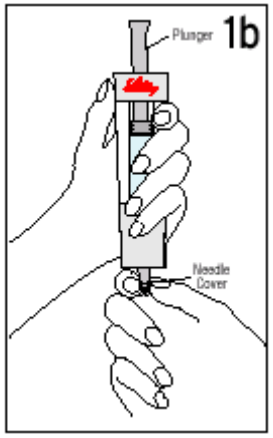

**Utilisez uniquement les éléments de la trousse pour préparer la cartouche de médicament.**

* Remarque : le liquide est incolore. Il est représenté ici en bleu à des fins d'illustration seulement.

## Préparation de votre nouvelle cartouche

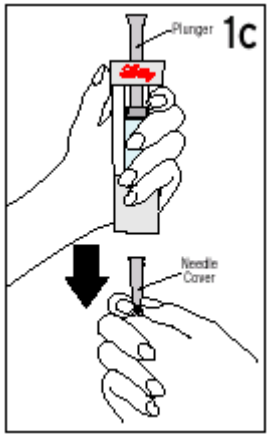



Retirez **TOUS** les éléments du plateau. Remarque : ce produit est conçu pour les droitiers et les gauchers. Utilisez la main avec laquelle vous êtes le plus à l'aise.



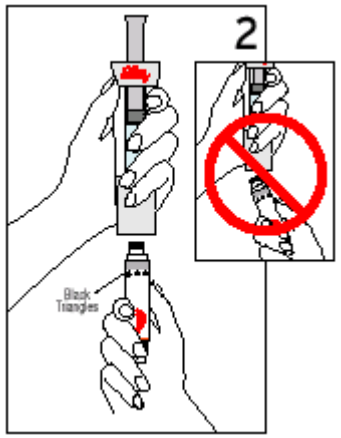

Saisissez le capuchon de protection de l'aiguille situé au bas de la seringue de diluant.

Plunger : Piston
Needle cover : Capuchon de protection de l'aiguille



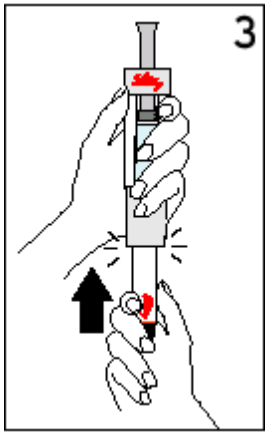

Ôtez le capuchon de protection de l'aiguille et jetez-le. **N'APPUYEZ PAS** sur le piston de la seringue. Il est normal qu'une goutte de diluant perle à l'extrémité de l'aiguille. Il n'est pas nécessaire de chasser les bulles d'air de la seringue.

Plunger : Piston
Needle cover : Capuchon de protection de l'aiguille

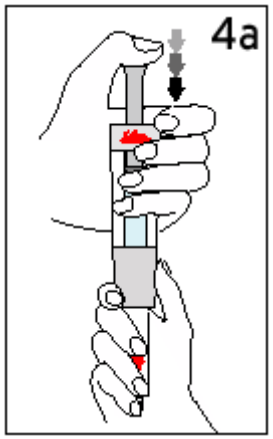



Tenez la cartouche, les triangles noirs vers le haut. Alignez la cartouche et la seringue de diluant en ligne droite. **N'INSÉREZ PAS** la cartouche de biais.

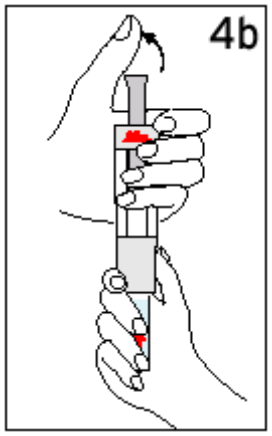
Black triangles : Triangles noirs



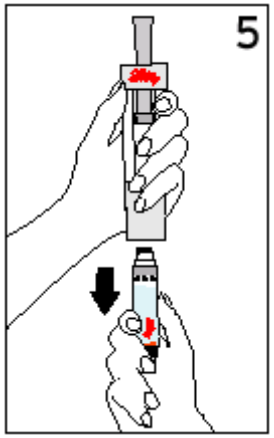

**INSÉREZ** doucement la cartouche jusqu'au bout de telle sorte que les triangles noirs **SOIENT CACHÉS**. Il est possible que vous entendiez ou ressentiez un clic. **NE TOURNEZ PAS** la cartouche.



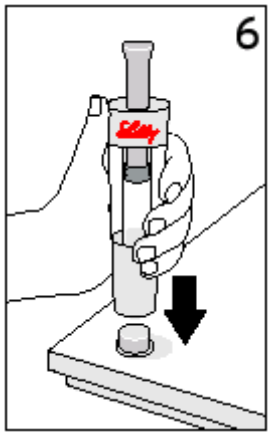

Avec les **DEUX MAINS**, tenez la seringue de diluant et la cartouche. Appuyez sur le piston puis relâchez; recommencez 2 ou 3 fois jusqu'à ce que tout le diluant soit dans la cartouche.



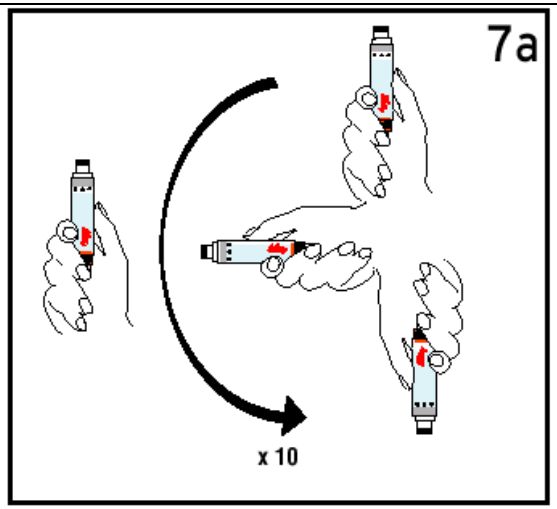
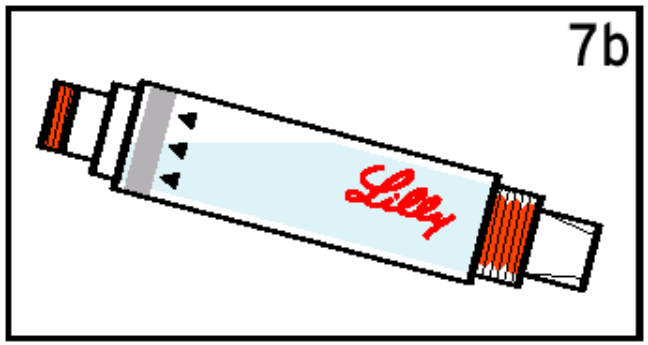

Ôtez votre pouce du piston et assurez-vous que la seringue de diluant est vide (il est normal que des gouttes de diluant restent dans la seringue).




En **ÉVITANT** de placer votre pouce sur le piston, retirez la cartouche de la seringue de diluant.




Posez le bouchon sur une surface dure et plane. Placez la seringue de diluant sur le bouchon et jetez immédiatement la seringue de diluant selon les directives de votre professionnel de la santé.

<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td> 
</td>
<td rowspan="2">Pour plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter notre site Web à www.lilly.ca.<br><br>L’information contenue dans la présente était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.<br><br>HUMATROPE et HUMATROPEN sont des marques de commerce détenues ou utilisées sous licence par Eli Lilly and Company ou l’une de ses filiales ou sociétés affiliées.<br><br>Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.<br><br>Dernière révision : 19 août 2013</td>
</tr>
<tr>
<td>Mélangez doucement le contenu de la cartouche en la retournant 10 fois puis laissez la cartouche au repos 3 minutes.<br>NE LA SECOUEZ PAS.</td>
<td>Assurez-vous de la limpidité de la solution d’HUMATROPE. Si la solution est limpide, votre cartouche peut maintenant être vissée à votre stylo HUMATROPEN (voir le Guide de l’utilisateur du stylo HUMATROPEN).<br><br>Les cartouches reconstituées avec le diluant peuvent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F) et DOIVENT être utilisées dans les 28 JOURS qui suivent. NE PAS congeler.<br><br>Si la solution est trouble ou contient des particules en suspension, mélangez doucement le contenu de la cartouche 10 fois. Laissez ensuite la cartouche au repos 5 minutes. Si la solution n’est toujours pas limpide,<br>N’UTILISEZ PAS LA CARTOUCHE.</td>
</tr>
</table>